McGraw Hill Education

第11版

HURST'S THE HEART

赫斯特心脏病学

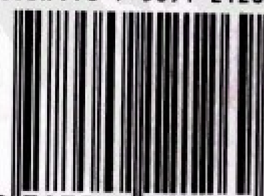
·下卷·

原著 Valentin Fuster
R.Wayne Alexander
Robert A. O'Rourke
主译 孙静平 胡大一



人民军医出版社
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

■策划编辑　秦速励 等
■封面设计　吴朝洪



定价（上、下卷）：888.00元
（赠送光盘一张）

■销售分类　内科学/心脏病学

HURST´S THE HEART

赫斯特心脏病学

HURST´S THE HEART

下卷

（第 11 版）

原　著　Valentin Fuster, MD, Ph D
R. Wayne Alexander, MD, PhD
Robert A. O'Rourke, MD

主　译　孙静平　胡大一

副主译　杨兴生

人民軍醫出版社
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS
北　京

图书在版编目(CIP)数据

赫斯特心脏学:第11版/(美)佛斯特(Fuster,V.)等著;胡大一.孙静平译.一北京:人民军医出版社,2008.11

ISBN 978-7-5091-2126-9

Ⅰ.赫… Ⅱ.①奥…②胡…③孙… Ⅲ.心脏病学 Ⅳ.R541

中国版本图书馆CIP数据核字(2008)第151188号

Valentin Fuster R. Wayne Alexander Robert A. O'Rourke

ISBN. 0-07-142264-1(Single vol. ed.)

0-07-142265-X(2-vol. set ed.)

0-07-143224-8(vol. 1)

0-07-143225-6(vol. 2)

HURST'S THE HEART(Eleventh Edition)

版权登证号:图字-军-2006-031号

策划编辑: 秦速励 周磊 齐学进 姚磊　**文字编辑:** 海湘珍 王丛妙　**责任审读:** 李晨

出版人: 齐学进

出版发行: 人民军医出版社　**经销:** 新华书店

通信地址: 北京市100036信箱188分箱　**邮编:** 100036

质量反馈电话: (010)51927270　**邮购电话:** (010)51927252

策划编辑电话: (010)51927286　**网址:** www.pmmp.com.cn

印刷: 春园印刷有限公司　**装订:** 春园装订厂

开本: 850mm×1168mm 1/16

下卷印张: 72.50 彩页48面 **总字数:** 4114千字

版、印次: 2008年11月第11版第1次印刷

印数: 0001～2800

定价(上、下卷): 888.00元

内 容 提 要

《赫斯特心脏病学》首次出版于1966年，是第一部由多位作者编写的有关心血管疾病的综合性教科书。目前已经出版第11版，由每一个相关领域权威专家书写，有多个独特的方面不同于前面的版本。

第11版共16篇108章2000多幅图表，包括心血管医学基础、患者评价、心力衰竭、心律失常、晕厥、猝死和心肺复苏、冠心病、高血压、心肺疾病、瓣膜病、先天性心脏病、肥厚型心肌病、心包疾病和心内膜炎、心脏麻醉和心脏外科、复杂情况和心血管疾病、大血管和外周血管疾病、社会因素和心血管疾病等内容。本版本修订和增扩了40%的章节，跟踪心血管医学最新进展，始终强调美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)制定的临床实践指南。对ACC/AHA建议，给出的每一实用图表均相当清晰。

本书为经典欧美心脏病学权威巨著，中文版本首次在中国大陆出版。上册领衔翻译者为我国著名心血管专家胡大一教授，他同时是长城国际心脏病学会议的发起人和主席；下册翻译者是旅居美国多年的著名心血管专家孙静平教授，她目前就在主编 R. Wayne Alexander 所在的 Emory University School of Medicine, USA 任职。参加翻译者均为专业和英语水平很高的心脏病学专家，将翻译此书作为神圣任务，一丝不苟，敬业尽责。

本书图文并茂，内容丰富，语言通畅，专业权威，印刷精美，是心脏病医生和研究人员必备工具书。相信此书的出版对推动我国心血管领域临床和研究工作具有重要意义。

HURST'S THE HEART

VOLUME 2

ELEVENTH EDITION

Editors

VALENTIN FUSTER, MD, PhD
Director, The Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute and The Marie-Josée and Henry R. Kravis Center for Cardiovascular Health
Richard Gorlin, MD/Heart Research Foundation, Professor of Cardiology, The Mount Sinai Medical Center and School of Medicine
New York, New York

R. WAYNE ALEXANDER, MD, PhD
R. Bruce Logue Professor and Chair
Department of Medicine
Emory University School of Medicine
Atlanta, Georgia

ROBERT A. O'ROURKE, MD
Charles Conrad Brown Distinguished Professor in Cardiovascular Disease
University of Texas Health Science Center at San Antonio
San Antonio, Texas

Associate Editors

ROBERT ROBERTS, MD
Professor of Medicine
President and CEO
University of Ottawa Heart Institute
Ottawa, Ontario, Canada

SPENCER B. KING III, MD
Fuqua Chair of Interventional Cardiology
The Fuqua Heart Center at Piedmont Hospital
Co-Director, American Cardiovascular Research Institute
Clinical Professor of Medicine
Emory University School of Medicine
Atlanta, Georgia

IRA S. NASH, MD
Associate Professor of Medicine
Mount Sinai School of Medicine
Associate Director, The Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute and The Marie-Josée and Henry R. Kravis Center for Cardiovascular Health
Mount Sinai Medical Center
New York, New York

ERIC N. PRYSTOWSKY, MD
Director, Clinical Electrophysiology Laboratory
St. Vincent Hospital
Indianapolis, Indiana
Consulting Professor of Medicine
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina

McGRAW-HILL
Medical Publishing Division

New York Chicago San Francisco Lisbon London Madrid Mexico City
Milan New Delhi San Juan Seoul Singapore Sydney Toronto

CONTRIBUTORS

FADI G. AKAR, PhD
MASOOD AKHTAR, MD, FACC, FACP
R. WAYNE ALEXANDER, MD, PhD
SUHAIL ALLAQABAND, MD
JEFFREY L. ANDERSON, MD
JUAN JOSE BADIMON, PhD
LINA BADIMON, PhD
JAMES M. BAILEY, MD
STEVEN R. BAILEY, MD
TANVIR K. BAJWA, MD
GEORGE L. BAKRIS, MD, FACP
EMELIA J. BENJAMIN, MD, ScM
DANIEL S. BERMAN, MD
GERALD J. BERRY, MD
ALAN L. BISNO, MD
HENRY R. BLACK, MD
DANIEL G. BLANCHARD, MD
ROB A. BLEASDALE, MD
TERESA BOHLMEYER, MD
WENDY M. BOOK, MD
HARISIOS BOUDOULAS, MD
KENNETH L. BRIGHAM, MD
MICHAEL R. BRISTOW, MD, PhD
BRUCE R. BRODIE, MD
RAMON BRUGADA, MD, FACC
ALLEN P. BURKE, MD
HUGH CALKINS, MD
LOUIS R. CAPLAN, MD
AGUSTIN CASTELLANOS, MD, FACC, FAHA
SIMON CHAKKO, MD
NISHA CHANDRA-STROBOS, MD
PAMELA CHARNEY, MD, FACP
MELVIN D. CHEITLIN, MD
JAMES T. T. CHEN, MD
DOMENICO CIANFLONE, MD, FESC
MICHAEL CLARK, MD, FACC
STEPHEN D. CLEMENTS JR., MD
LYNN CLEMOW, MD
STEFANO COLI, MD
DENTON A. COOLEY, MD
ROBERTO CORTI, MD
RALPH B. D'AGOSTINO, PhD
KARINA W. DAVIDSON, PhD
JOHN E. DEANFIELD, MB, FACC
LOUIS J. DELL'ITALIA, MD
ANTHONY N. DEMARIA, MD
HOWARD V. DINH, MD
THOMAS F. DODSON, MD
JOHN S. DOUGLAS JR., MD
W. LANE DUVALL, MD
VICTOR J. DZAU, MD
KIM A. EAGLE, MD
WILLIAM D. EDWARDS, MD
KENNETH ELLENBOGEN, MD
WILLIAM J. ELLIOTT, MD, PhD
DOMIEN J. ENGELEN, MD
GREGORY ENGLE, MD
ERLING FALK, MD, PhD
MICHAEL E. FARKOUH, MD
MICHAEL D. FAULX, MD
ZAHI A. FAYAD, PhD
MAKSIN A. FEDARU, MD
GERALD F. FLETCHER, MD
THOMAS R. FLIPSE, MD
RICHARD I. FOGEL, MD
ROBERT H. FRANCH, MD
GARY S. FRANCIS, MD, FACC
O. HOWARD FRAZIER, MD
MICHAEL D. FREED, MD
WILLIAM T. FRIEDEWALD, MD
WILLIAM H. FRISHMAN, MD, MACP
VICTOR F. FROELICHER, MD
DAVID R. FULTON, MD
VALENTIN FUSTER, MD, PhD
WILLIAM GERIN, MD
GUIDO GERMANO, PhD
GARY GERSTENBLITH, MD

EDWARD M. GILBERT, MD
ANTON P. GORGELS, MD, PhD
KATHY K. GRIENDLING, PhD
SCOTT M. GRUNDY, MD, PhD
GARY L. GRUNKEMEIER, MD
PATRICIA A. GUM, MD
RORY HACHAMOVITCH, MD, MSc
ROBERT J. HALL, MD
JONATHAN L. HALPERIN, MD
DAVID G. HARRISON, MD
SEAN HAYES, MD
BRIAN D. HOIT, MD
J. WILLIS HURST, MD, MACP
JULIA H. INDIK, MD
ALBERTO INTERIAN JR., MD
VINOD K. S. JAYAM, MD
MARK E. JOSEPHSON, MD
RONALD J. KANTER, MD
SAMIR KAPADIA, MD
JOEL A. KAPLAN, MD
MARINKA KARTALIJA, MD
G. NEAL KAY, MD
BRADLEY B. KELLER, MD
RICHARD E. KERBER, MD
MORTON J. KERN, MD
MICHAEL C. KIM, MD
SPENCER B. KING Ⅲ. MD
ANNAPOORNA S. KINI, MD
TIMOTHY KNILANS, MD
MITCHELL W. KRUCOFF, MD, FACC, FCCP
HARLAN KRUMHOLZ, MD, MSc
MILS KUCHER, MD
EDWARD G. LAKATTA, MD
GAETANO ANTONIO LANZA, MD, FESC
E. CLINTON LAWRENCE, MD
MEGAN C. LEARY, MD
THIERRY H. LEJEMTEL, MD
MARTIN M. LEWINTER, MD
RICHARD P. LEWIS, MD
RICHARD LIEBOWITZ, MD
RICHARD P. LIFTON, MD
BRUCE WHITNEY LYTLE, MD
JOHN J. MAHMARIAN, MD
JOSEPH F. MALOUF, MD
DONNA MANCINI, MD
ALI J. MARIAN, MD
DANIEL MARK, MD, MPH
ROGER R. MARKWALD, PhD
DAVID J. MARON, MD
ATTILIO MASERI, MD, FACC, FESC
JAY W. MASON, MD
TAHSIN MASUD, MD
HUGH A. MCALLISTER JR., MD
JOHN H. MCANULTY, MD
WILLIAM M. MCDONALD, MD
DONOGH F. MCKEOGH, MD
LUISA MESTRONI, MD
JAMES METCALFE, MD
DARRYL MILLER, MD
WILLIAM E. MITCH, MD
ALEXANDER MITTNACHT, MD
SUSAN D. MOFFATT, MD
DOUGLAS C. MORRIS, MD
JOSEPH B. MUHLESTEIN, MD
DEBABRATA MUKHERJEE, MD
DOMINIQUE L. MUSSELMAN, MD, MS
ROBERT J. MYERBURG, MD
ELIZABETH G. NABEL, MD
YOSHIFUMI NAKA, MD
IRA S. NASH, MD
STEVEN D. NELSON, MD
CHARLES B. NEMEROFF, MD, PhD
KONSTANTIN NIKOLAOU, MD
RICK A. NISHIMURA, MD
STEVEN E. NISSEN, MD
R. JOE NOBLE, MD, FACC
PETER A. O'CALLAGHAN, MD
PATRICK O'GARA, MD
KEITH R. OKEN, MD
JEFFREY W. OLIN, MO
STEVEN R. OMMEN, MD
WILLIAM W. O'NEILL, MD, FACC
LIONEL OPIE, MD, DPhil, FRCP
ROBERT A. O'ROURKE, MD

GEORGE OSOL, PhD
RICHARD L. PAGE, MD
EUGEN C. PALMA, MD
THOMAS A. PEARSON, MD, MPH, PhD, FACC
THOMAS G. PICKERING, MD, DPhil
SEAN P. PINNEY, MD
DAVID J. PINSKY, MD, FACC
DUANE S. PINTO, MD
VANCE J. PLUMB, MD
MICHAEL POON, MD
GRAIG M. PRATT, MD
JOHN O. PRIOR, MD
ERIC N. PRYSTOWSKY, MD
SHAHBUDIN H. RAHIMTOOLA, MB, FRCP, MACP, MACC, DSc(Hon)
ELLIOT J. RAYFIELD, MD
DAVID L. REICH, MD
ROBERT W. RHO, MD
PAUL M. RIDKER, MD
ROBERT C. ROBBINS, MD
ROBERT ROBERTS, MD
WILLIAM C. ROBERTS, MD
JOSE F. ROLDAN, MD
THOM W. ROOKE, MD
LEWIS J. RUBIN, MD
BRUCE RUDISCH, MD
JEREMY N. RUSKIN, MD
THOMAS J. RYAN, MD
MERLE A. SANDE, MD
STEPHEN F. SCHAAL, MD
MELVIN M. SCHEINMAN, MD
HEINRICH R. SCHELBERT, MD, PhD
JOHN S. SCHROEDER, MD
STEVEN P. SCHULMAN, MD
JAMES B. SEWARD, MD
PREDIMAN K. SHAH, MD
JAMES A. SHAVER, MD
LESLEE J. SHAW, PhD
DOMENIC A. SICA, MD
MARK E. SILVERMAN, MD, MACP, FRCP, FACC
ANDREW L. SMITH, MD
ROBERT B. SMITH III, MD
EDMUND H. SONNENBLICK, MD, FACC
ALBERT STARR, MD
LISA M. SULLIVAN, MD
H. ROBERT SUPERKO, MD, FACC, FAHA, FACSM
PANAGIOTIS N. SYMBAS, MD
A. JAMIL TAJIK, MD
W. H. WILSON TANG, MD
VICTOR F. TAPSON, MD
THOMAS T. TERRAMANI, MD
GORDON F. TOMASELLI, MD
KENT UELAND, MD
RAMACHANDRAN S. VASAN, MD
PUGAZHENDHI VIJAYARAMAN, MD
RENU VIRMANI, MD
JOHN H. K. VOGEL, MD
DAVID A. VORCHHEIMER, MD
ALBERT WALDO, MD
BRUCE F. WALLER, MD
RICHARD A. WALSH, MD
CAROLE A. WARNES, MD, MRCP, FACC
WILLIAM S. WEINTRAUB, MD
MYRON L. WEISFELDT, MD
HEIN J. J. WELLENS, MD
NANETTE K. WENGER, MD
PAUL W. WENNBERG, MD
ANDY WESSELS, PhD
ANDREW L. WIT, PhD
CHARLES F. WOOLEY, MD
RAYMOND L. WOOSLEY, MD, PhD
JAY S. YADAV, MD

赫斯特心脏病学

下卷

（第 11 版）

翻译委员会名单

（以翻译顺序为序）

主　译	孙静平　胡大一	
副主译	杨兴生	
译　委	（以翻译顺序为序）	
	孙静平	Emory University School of Medicine,USA
	胡大一	北京大学人民医院心脏中心
	胡作英	南京市第一人民医院心内科
	杨兴生	Emory University School of Medicine,USA
	周晓蓉	Cleveland Clinic Foundation USA
	韩雅玲	沈阳军区总医院心内科
	刘海伟	沈阳军区总医院心内科
	王　睿	南京市第一人民医院心外科
	陈　鑫	南京市第一人民医院心外科
	马玉玲	南京市第一人民医院心内科
	林静娜	天津市人民医院内科
	王　显	北京军区总医院心内科
	吴红宁	南京胸科医院超声科
	智　光	解放军总医院心内科
	周　肖	解放军总医院心内科
	徐　勇	解放军总医院心内科
	吴伟春	北京阜外医院超声科

王　浩　北京阜外医院超声科
李永春　北京阜外医院超声科
叶赞凯　北京阜外医院超声科
朱天刚　北京人民医院心内科
王　欣　北京大学医院心内科
权　欣　北京大学医院心内科
谢　峰　Assistant Professor of Medicine, University of Nebraska Medical Center, USA
王廉一　清华大学第一附属一院心内科
杨向东　Staff Anesthesiologist, Memorial Hermann Southwest Medical Center, USA
孟庆义　解放军总医院急诊科
赵建功　北京军区总医院心内科
田新利　北京军区总医院心内科
沈成兴　南京东吴大学中山医院心内科
刘乃丰　南京东吴大学中山医院心内科
沈学东　Assistant Professor of Medicine, The Cardiac Center of Creighton University, USA
王晓慧　解放军 261 医院精神科
叶　飞　南京市第一人民医院心内科
陈绍良　南京市第一人民医院心内科
程蕾蕾　上海中山医院心内科
张　毅　南京医科大学第一附属医院心内科
许　迪　南京医科大学第一附属医院心内科
姚　静　南京医科大学第一附属医院心内科
陈晓东　南京医科大学第一附属医院心内科
徐　凯　沈阳军区总院心内科
史浩颖　上海市第一人民医院心内科
孙宝贵　上海市第一人民医院心内科
颜　彦　上海中山医院心内科
王建昌　空军总医院心内科

徐泽昌　　北京健宫医院心内科
李　英　　四川省人民医院超声医学中心
尹立雪　　四川省人民医院超声医学中心
林家弟　　四川省人民医院超声医学中心
白　艳　　四川省人民医院超声医学中心
张　弢　　四川省人民医院超声医学中心
李清亚　　解放军 261 医院中医科

中文版出版说明

《赫斯特心脏病学》是国际著名的“圣经级”经典医学巨著，内容精深、篇幅巨大、图文并茂，翻译出版工作难度很高，工程巨大。本书分上下卷，500 万字，16 部分 108 章，2000 多幅图表，中文版本为保持原书特色，附加一个光盘，光盘中包括英文版彩图部分和参考文献，中英文对照的英文版索引。

《赫斯特心脏病学》是欧美经典心脏病学教科书，自 20 世纪 60 年代出版以来，以后每 4-5 年修订一次，畅销 40 余年而不衰，目前已经修订至第 11 版。第 9 版我国曾经引进影印版，第 10 版某出版社购买版权，组织国内专家翻译，但由于困难之大而最终没有完成出版，人民军医出版社知难而上，从美国 McGraw-Hill 教育出版公司购买《赫斯特心脏病学》(第 11 版)和《赫斯特心脏病学手册》(第 11 版)版权，历经 3 年攻关，组织动员国内外 100 多位著名医学专家，终于将此书翻译成中文正式出版，在中国首次完成了《赫斯特心脏病学(第 11 版)》(500 万字，上下卷)中文版的翻译出版，这是在国际、国内医学专业出版界具有重要影响的一项工作。

《赫斯特心脏病学》主编为美国 Valentin Fuster 教授、RW Alexander 教授和 RA O'Rourke教授，主译为我国中华医学会心血管病分会候任主任委员胡大一教授和美国 Emory 大学医学中心孙静平教授，责任编辑为秦速励博士等，他们为此书的写作、翻译和出版一丝不苟，呕心沥血，值此中文版巨著出版之际，对原著 230 多位作者、中文版 100 多位翻译者等表示诚挚的感谢和祝贺。

虽然此书经过众多专家精心翻译，尤其在图表、层次、索引方面耗时很多，但由于工程巨大，文笔和风格各异，错误在所难免，欢迎广大读者参与到人民军医出版社(www. pmmp. com. cn)和长城国际心脏病学会议(www. gw-icc. org)网站《赫斯特心脏病学》版块发表点评，期待翻译第 13 版时修正。



序

您即将读到的是第11版《赫斯特心脏病学》。编著者将就《赫斯特心脏病学》的构思、诞生和发展作出历史性的说明。本人有幸参加了编著工作,并为此倾注了数十年的心血。

最初编著《赫斯特心脏病学》有两个因素:即我一直有编写这样一本书的想法以及当初也有将此想法付之行动的条件。

这个想法形成于20世纪40至50年代。1949年,我结束了波斯顿Massachusetts综合医院心血管学研究员的工作。在那里工作时,我深受Paul Dudley White博士学术思想的影响,以极大的热情去诊治心脏病患者,从事临床研究、教学和写作。我也是他编著的《心脏病学》的忠实读者。那时,除写作之外我很高兴能为他的第4版《心脏病学》配几页心电向量图。

1950年,我加入了Bruce Logue博士在亚特兰大佐治亚州Emory大学医学部的工作。Bruce是一个知识广博的杰出临床医生,是亚特兰大一流的心血管病学家。我们并肩工作,一起写文章。我开始意识到写作促进了我的教学工作,并增加了我的学识,提高了我的诊疗技术。Robert Grant博士也在Emory工作,在心电图方面曾指导我编写了第一部著作《心电向量图谱》。我从29岁时开始努力编写这部著作,3年后即1952年,McGraw-Hill公司分部Blakiston出版了这部著作。以上工作提醒我,可把我第一部著作的内容加入另一本书中。Bruce曾和Meakins在McGraw－Hill公司工作过,由他负责编写新版《Meakin's医学教科书》心脏病学部分。Bruce把这个机会给了我,由我组织章节。我在其中写了许多内容,并组织人去写这些章节。这些工作使我得出一个结论,那就是由多个作者合编一本有关心血管方面的书需要恰逢时机。在20世纪30年代,我认识到不仅有好几本关于心血管方面有著作可以参考,而且我也可以梦想成真组编一本同类医学专著。我也知道我没有更多东西可以利用。1956年下半年,Emory大学任命我为医学部部长;1957年1月,我开始在那里工作。这项工作给了我资源。那时,我作为为数不多的长者,参与编写了一本关于心脏复苏的、有多个作者的小型著作。

1962年转机来临。我邀请国际著名的Paul Wood博士参观位于Emory的医学部。他编著的《血液循环与心脏病学》,与White的《心脏疾病》和Friedberg的《心脏病学》一起列为经典著作。Wood的名望在著书之前已被知晓;他总不遗余力地展示其才能,很少做出错误诊断。当时,大讲堂里挤满了学部各科系职员和医务人员。Wood如同熟练的剑客,他的讲演总是击中要害,决不误击。让人感到意外的是,他没有受到猛烈的抨击。显然,他的确胜人一筹。我用我的方式提起了他的著作,希望使他的来访更愉快些。他对我说:"我知道我不能完成下一版的《血液循环与心脏病学》了,等到我写最后一章时,第一章已过时了"。他的话触动了我。我在想,如果Wood不能一个人来承担心脏病学著作的编写工作,那么没人可以。我和他边走边谈,他那时不曾说过胸部不适;但大约2周后,他就因心肌梗死而在伦敦去世。

10年过去了,我也没见到White的第5版《心脏疾病》面世。那时,Friedberg博士的优秀著作也不过是收录他已发表的有关心脏病的全部论文。我感到他继续一个人来著书很困难。这显然是事实,因为心血管研究不断推陈出新,没有一个人能够精通全部心脏病学。

在Wood访问Emory期间,我将要编写的著作命名为《赫斯特心脏病学》。我请Logue博士作为共同主编,Robert Schlant博士和Nanette Wenger博士做副主编。我还请在我身边工作多年的秘书Ruth

帮助进行联络工作。Ruth是一个难得的人才，其工作起来就像一个现代化公司的负责人。

McGraw-Hill公司Blakiston分部于1952年发表了我有关心电图的著作，并表示他们有兴趣出版一套有关心脏病学的完整著作。这也是我和McGraw-Hill公司长期愉快合作的开端。

出版这样一部书的目的是：它应是一部完整关于心脏、动脉和静脉疾病的著作。Emory大学工作人员将完成其中一大部分内容，另外请人编写一些章节。被邀请者都是这些章节涉及领域的专家。最重要的是，我们选择了和我们有同样想法的编者。很高兴没有人拒绝我们的邀请。

我一直认为，阅读有两种方式。快速阅读可帮助医生捕捉立刻需要的信息，比如关于诊断心肌肥大的标准；当他们想去理解一个疾病过程的某方面时，就需要精读。精读是在没有紧急事情的空闲进行阅读的方式，比如去了解动脉粥样硬化斑块相关知识。

《赫斯特心脏病学》旨在为临床医生服务。医生的专业是治疗心脏病患者，他们也希望了解患者心脏疾病的病因学、病理学和病理生理学，并就患者的临床问题进行鉴别诊断。我意识到，这部专著必须具有可服务于快速阅读的丰富信息，以及提供精读的很好内容。

编写这样一部著作，必须在写第一个字前就有具体框架。对我来说，这最初的一步还比较容易。我列出了各部分的目录表格，也就是各章节，并在相应章节标出作者的名字和需完成的日期。这个表格贴在我的办公室门上，覆盖了整扇门。根据编写进度，我每天都要对它进行多次研究。

每周二上午，我和Logue博士花几个小时逐句审查每篇文稿，再送交出版社。通常是作者先逐字逐句逐页校对，最后再由我负责审查校对后的文稿，并签字送出。仅以上工作就花了一年多时间。

这部著作取名的过程也耐人寻味。因为书名的选择受限，很多名字已经被用于其他书籍。McGraw－Hill公司派两位先生从纽约赶到亚特兰大，与我和Logue博士讨论这件事情。那天晚上，我起的书名很像一部老电影片名。在亚特兰大宾馆一个小房间里，我和Logue博士坐着，而McGraw-Hill公司的两位先生来回在地板上踱步。我们每说出一个名字，他们都摇头。我最后提议书名为《赫斯特心脏病学》，他们站在那里，伸出手并变换着他们的面部表情说"就是它，就是它！"。当时，我们还决定将动脉和静脉内容加入书中占一小篇幅，以便强调书的综合性质。

作者及时送交文稿给我们，1966年初版《赫斯特心脏病学》面世。

《赫斯特心脏病学》出版后的4年中，我们日夜期待着读者的反应和对它的评论；我们更期待读者的反应。《赫斯特心脏病学》迅速得到了全球认可，被翻译成许多种语言，结果有了法文、西班牙文、葡萄牙文、日文、中文和希腊文版本。

Friedberg博士祝贺我，并说他非常喜欢这部著作。他是一个伟人，如前所述，这里不再赘言。White博士决定不再编写他的第5版《心脏疾病》，他很高兴初版《赫斯特心脏病学》面世。Wood博士早先去世了，几年后Friedberg博士不幸死于车祸。在我的印象中，《赫斯特心脏病学》盛行时代已有其他相关著作出版而被使用。Luisada就主编了一部关于血液循环和心脏病学的巨著，有多位作者参与，共计三卷。或许因为它的特大型，并只有一版，而未盛行。其他在《赫斯特心脏病学》前后新出版的心脏病学多作者综合性著作，也只有第1版。《赫斯特心脏病学》独自盛行那么多年，这里我很高兴地说，它的影响是全球性的。现在，同《赫斯特心脏病学》并列已有许多同类著作。因为几乎大的出版社，都出版有一部他们自己的心脏病学著作。

第2版《赫斯特心脏病学》继第1版之后4年面世。它稍微厚了些，也受到了读者的欢迎。一个读者说书有些重，当他拿到书时正好在心绞痛第一次发作后！我知道了第2版的问题，我们再版这部著作必须面对的问题——那就是限定书的大小。这个问题与Wood博士的问题正相反。他知道一个作者不可能全部了解世界上不断推出的新研究成果，而《赫斯特心脏病学》作者们可以或多或少可做到这一点。因此，他们需要删减页数，但是不得删减章节，仅通过减少参考文献数量以及删除许多优美的句子以限定书的大小。

《赫斯特心脏病学》第3版后，Logue博士日常工作变得繁忙起来，他不能再继续和我作为主编共同

工作，我成为了惟一的主编。但是，Logue 博士一直作为一个副主编提供有价值的帮助，直到第 6 版。

Ruth 于 1972 年死于白血病。此后，Carol Miller 负责起各级联络工作、打印手稿以及写信给作者们等。她是一个健康、成熟而有天赋的人。

那以后，《赫斯特心脏病学》由儿童期成长进入青春期，又进入成熟期。此时已是第 6 版，出版于 1986 年。正是那时，我辞掉了 Emory 大学医学部部长职位。我在那个职位工作长达 30 多年。那年我 66 岁，继续执教学生、诊治病人，进行临床研究和写作。虽然我乐意当医学部部长，但我很想放弃行政工作的束缚。我计划完成第 7 版《赫斯特心脏病学》，并想在退休后放弃我的主编重任。我可以帮助下一任主编尽力圆满顺利地做好第 8 版工作。我说服我的朋友、副主编 Robert Schlant 博士担任主编。我还请时任 Emory 大学心血管学系导师的 Wayne Alexan 博士加入编辑队伍。

McGraw-Hill 公司事务局曾表彰我为《赫斯特心脏病学》取名，肯定了我在这部著作中的成就，并对我所作出的贡献表示敬意。

最后我能做一个预测吗？将来的《赫斯特心脏病学》编者，或任何其他同类书的编者，将费尽心力去出版新书。第 1 版《赫斯特心脏病学》是在 20 世纪 60 年代出版，那时只有几种药物和几个步骤可考虑，对这些药物的用法比较容易达成一致意见。如今，面对那么多研究产生的新信息，往往存在什么对病人最有利的争论与分歧。例如：有一个关于适当节食定义的争论，有各自有利或不利的论据。编辑们是否应该坚持这一主张即给出多种观点让读者从中选择？我毫不怀疑，如今聪明的编辑会写下诸多问题，为所有的医生出版一本优秀的单行本。因为医生希望了解更多有关心脏病学的知识。但这一工作将是不容易完成的。

我特别高兴有机会再一次感谢所有帮助我编著《赫斯特心脏病学》的同行。几个世纪前献身研究的人们为现代的作者搭起了舞台（详见第 1 章）。《赫斯特心脏病学》作者依次传递着接力棒给以后同样优秀的作者，他们为每一章节作出了各自的贡献，无论是现在的版本，还是早期版本。我感谢他们——发自我内心每一角落。

我的夫人 Nelie 一直忍耐我把家变成了满是书稿和书籍的图书馆，她更值得称赞。我需要一个稳定、安全和幸福的家，以便能集中精力从事《赫斯特心脏病学》独创工作。我想说："没有 Nelie，就没有我主编的《赫斯特心脏病学》"。现在，我可以微笑着去见 Emory 大学的学生、工作人员和心血管学的研究员以及培训者。因为我知道 Fuster 的能力，也了解 Alexander（Emory 大学医学部现任部长），以及 O′Rourke、King、Roberts、Nash、Prystowsky 等优秀的第 11 版《赫斯特心脏病学》作者，所以我可以完全大胆地说"这是一本好书"。

J. Willis Hurst，MD MACP
Emory 大学
佐治亚州，亚特兰大



前　言

第 1 版《赫斯特心脏病学》出版于 1966 年，是第一部由多位作者编写的有关心血管疾病的综合性教科书。就该书的历史及发展，J. Willis Hurst 在前言部分对此做了阐述。《赫斯特心脏病学》第 11 版有 108 章，分别由每一个相关领域权威专家编写，有多个独特的方面不同于前面的版本。

1. 第 11 版每一章节，将更新每一研究领域内容，包括临床试验的最后结果。因此，第 11 版《赫斯特心脏病学》将使读者跟踪心血管医学最新进展。

2. 修订和增扩了 40% 的章节，特别有关电生理和急性冠脉综合征诊断和治疗的内容。增加了 10 个新的章节，介绍人类基因组和许多疾病的遗传基础研究，心脏病高危、低危因素和非冠脉粥样血栓斑块，评价冠脉及非冠脉粥样斑块特征和粥样硬化疾病影像技术，以及肺动脉高压和心功能衰竭的最新治疗和病理生理学。对许多心血管介入重要进展也进行了详细讨论。

3. 改写了 3 个章节。聚焦新的挑战性疗法和卫生(社会)经济医学。对心血管治疗的选择替代疗法进行了讨论，分析了行为习惯改变的重要性，比较了多种非侵入或介入诊断方法与治疗的成本效益。

4. 始终强调美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)制定的临床实践指南。对 ACC/AHA 建议，给出的每一实用图表均相当清晰。

5.《赫斯特心脏病学》第 11 版包含了数百条新的参考文献，包括该书出版时尚在印刷中的许多研究论文。通过删减参考文献和重复内容限制整版书大小。纸张质地、插图和印刷尺寸更方便读者。

编者非常感激第 11 版《赫斯特心脏病学》的优秀作者团队，他们以惊人速度及时完成了文稿。如同前 10 版，自作者们接受第 11 版《赫斯特心脏病学》的写作任务到本书出版，仅仅 15 个月。另外，这是一部内容全面的教科书，具有相当程度的复杂性和大量篇幅，它的出版是对我们所有作者所做贡献的肯定与褒奖。

我们非常感谢 J. Willis Hurst——前 7 版主编和第 11 版序作者，感谢他给予的热情支持。

最后，我们感谢家人的支持与付出的牺牲。我们特别感谢我们的妻子，感谢她们长久的爱与支持。她们是 Maria Fuster，Jane W. Alexander，Suzann O' Rourke，Donna Roberts，Gail King，Beth Nash，和 Bonnie Prystowsky。

主　编

Valentin Fuster MD，PhD

R. Wayne Alexander MD，PhD

Robert A. O' Rourke MD

Robert Roberts MD

Spencer B. King Ⅲ MD

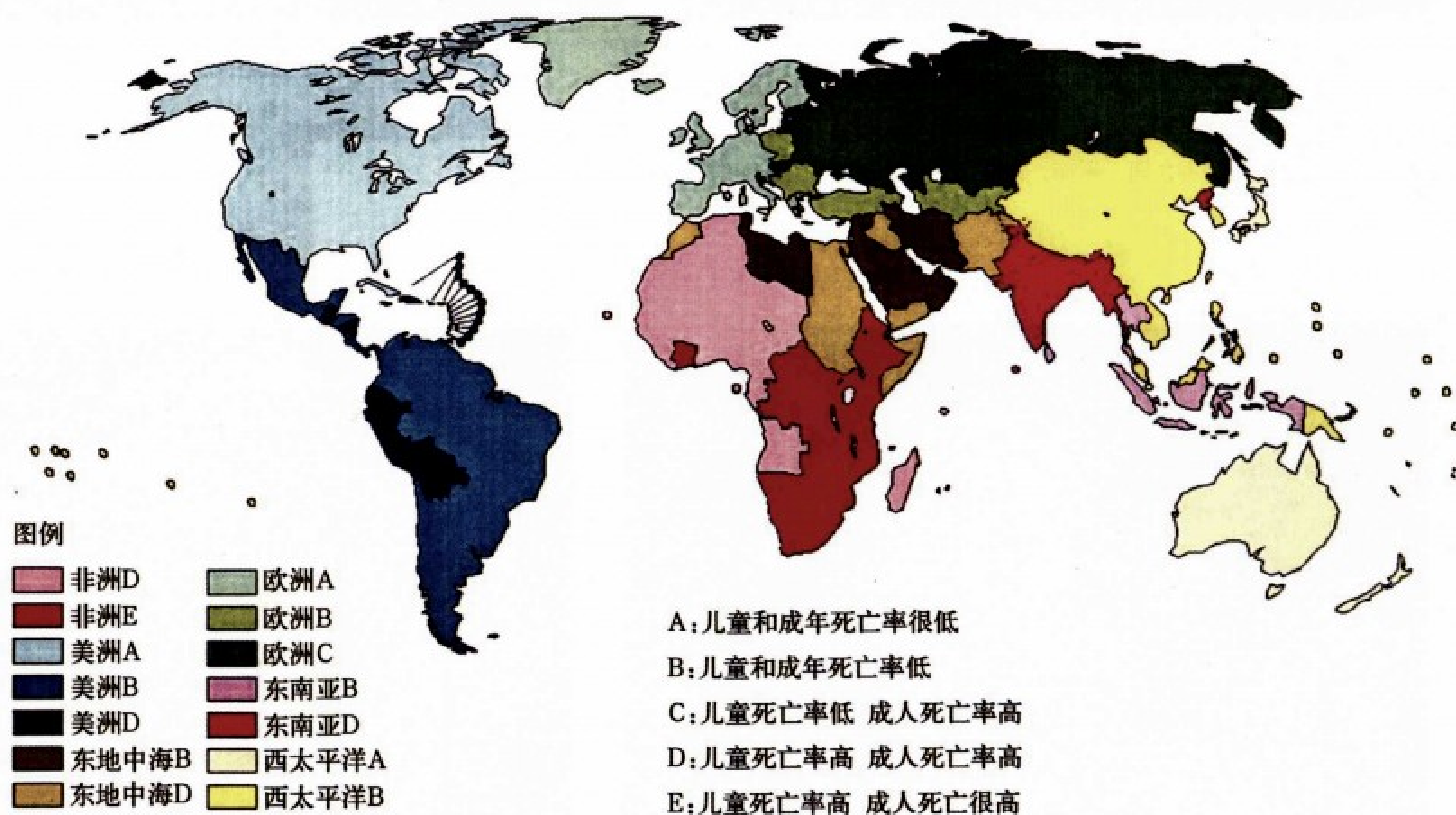
Ira S. Nash MD

Eric N. Prystowsky MD

THE COLOR PLATES

WHO Regions for Global Burden of Disease

世界卫生组织14个死亡率分布区

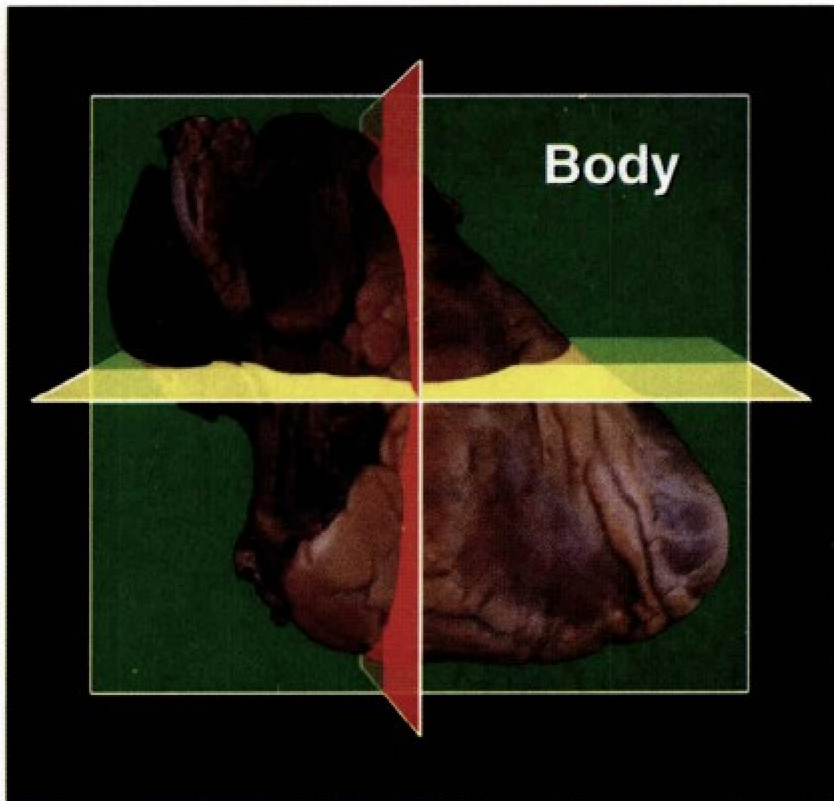


Global Programme on Evidence for Health Policy



插图1（图2-1） 世界卫生组织全球亚区的疾病负担

为了按地理区域显示疾病负担，世界卫生组织将原来的6个地区根据世界卫生组织成员国的儿童（年龄小于5岁）和成年人（15至59岁）的死亡率重新划分为14个亚区。划分不同的死亡率层次是根据1999年的人口资料以及1999年世界卫生组织0~5岁以及15~59岁年龄段的死亡率。五个不同的死亡率是根据0~5岁以及15~59年龄组的五分位法划分的。0~5岁年龄组和15~59岁年龄组进行回归分析，用回归方程来把儿童高死亡率分成高成人死亡率（D层）和很高成人死亡率（E层）。E层包括那些非洲撒哈拉沙漠地区的HIV/AIDS相当严重的国家。



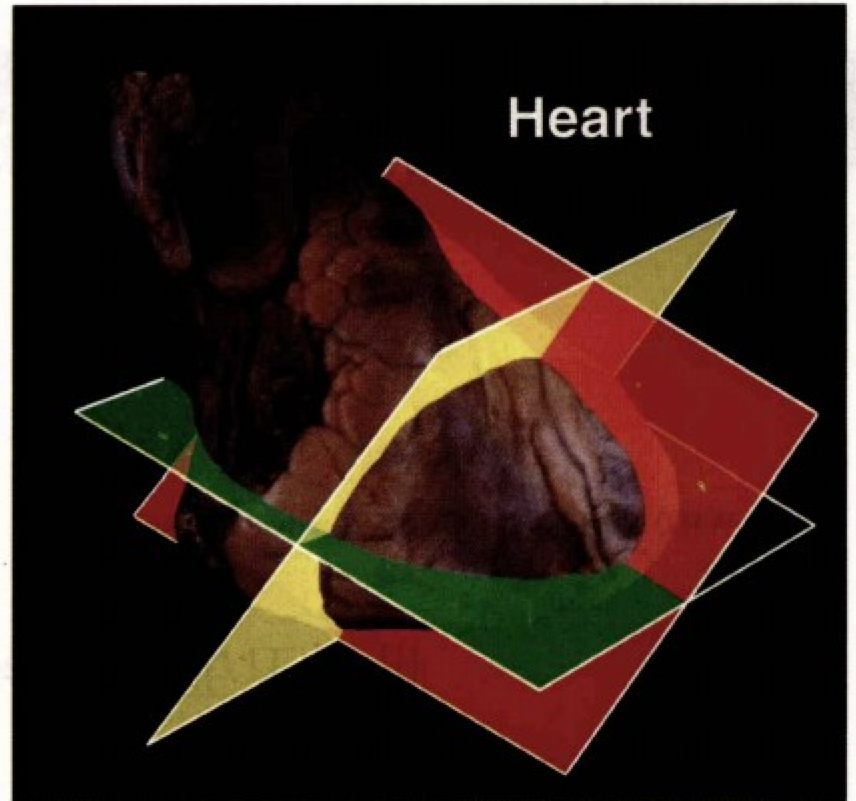
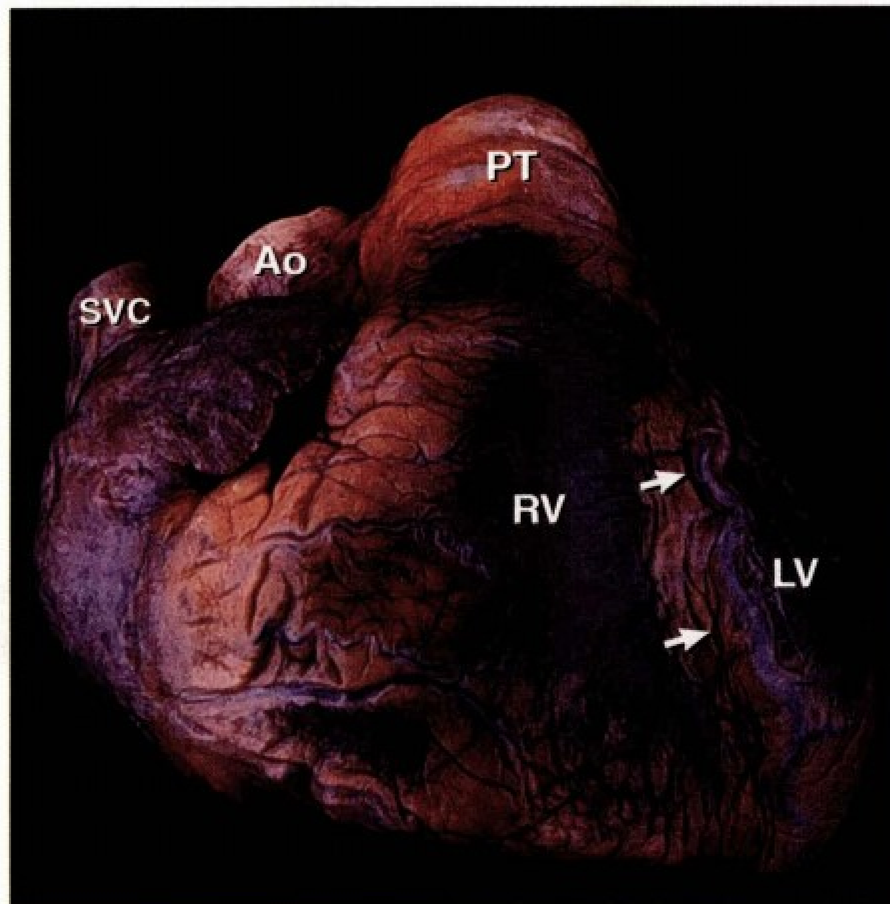


插图2（图3–4） **人体（左）与心脏（右）的三个基础平面**

如图示，人体的矢状面与竖直的器官在同一面上，如食管，而心脏长轴与之相比稍倾斜。心脏的长短轴与人体长短轴不在同一平面，人体的三个基础平面斜形切割心脏。



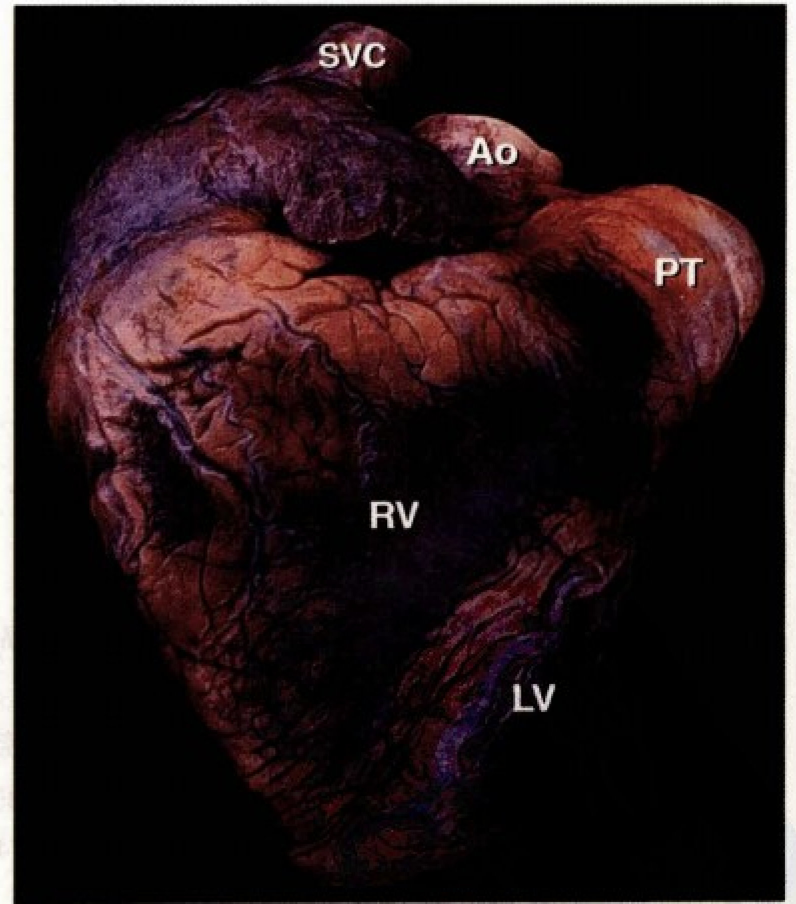


插图3（图3–5）

图A 正常解剖位置的心脏正面观，心尖方向由右向左。箭头所指为室间隔前部。图B 非解剖位置的正常心脏，心尖向下。解剖位置的心尖通常向左（左位心），偶尔向右（右位心）或向下（中位心）。Ao 升主动脉，LV 左心室，PT 肺动脉干，RV 右心室，SVC 上腔静脉。

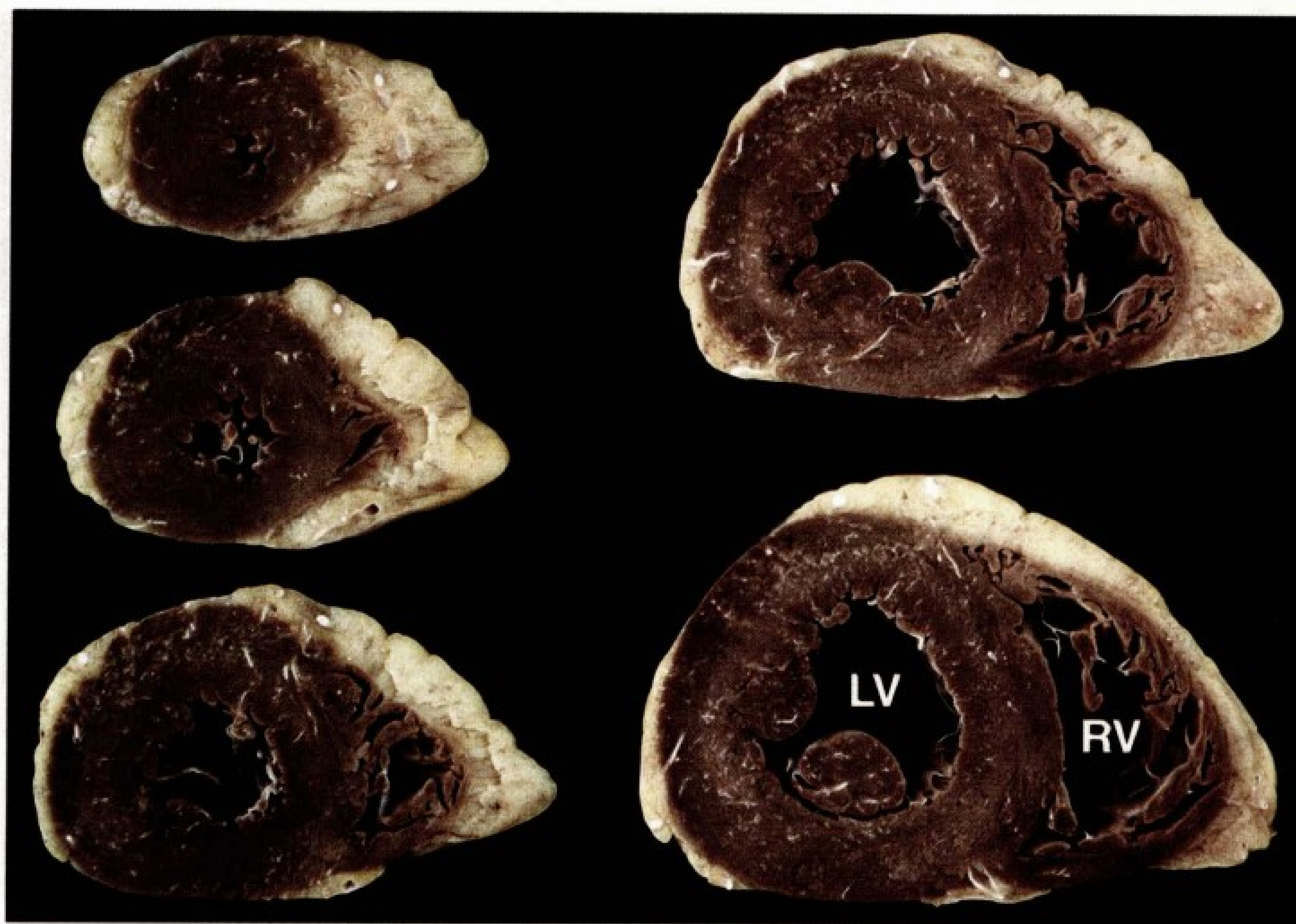


插图4（图3–8） **心室断面图**

所示五个断面均为自心脏基底部至心尖方向。LV 左心室，RV 右心室。

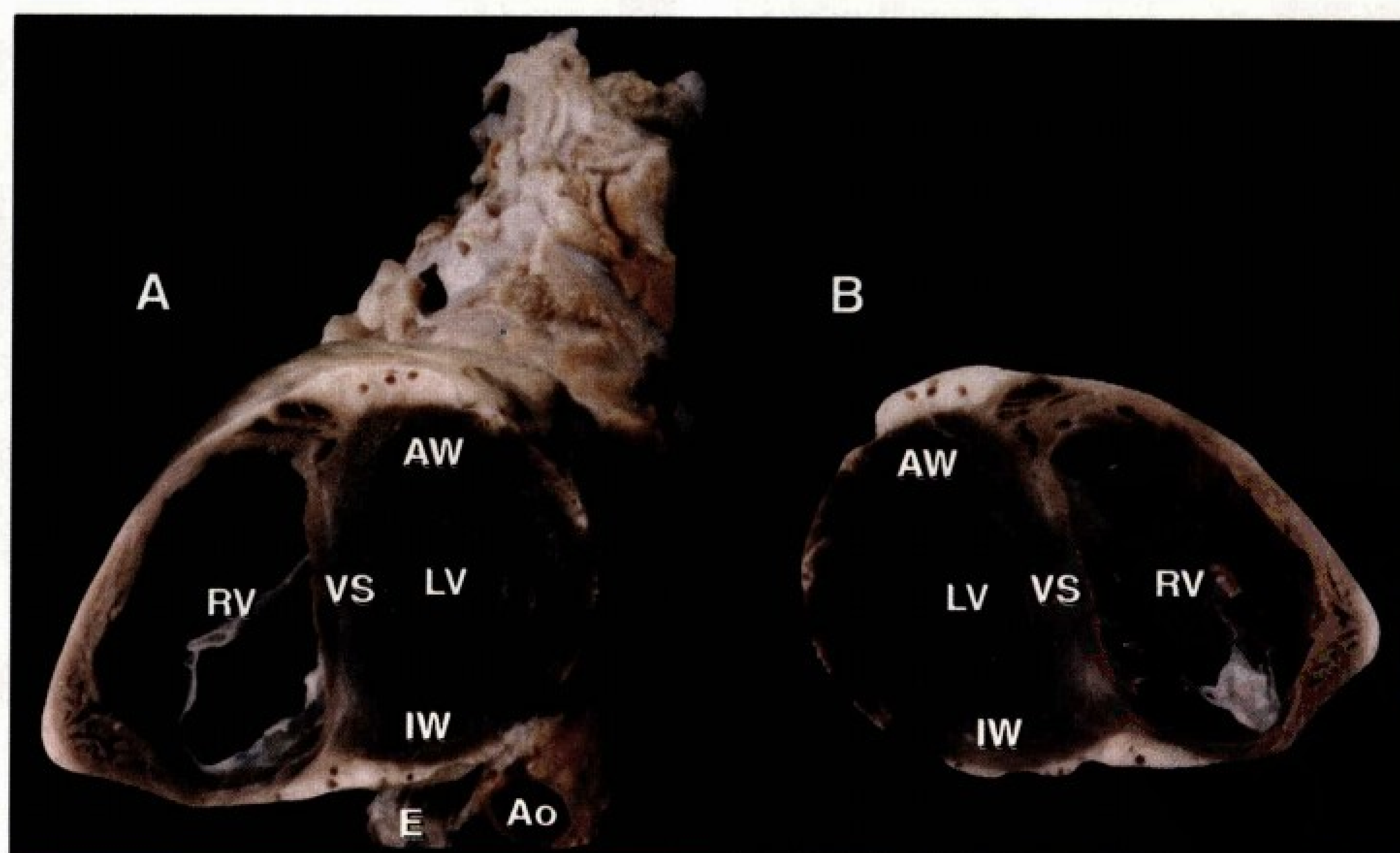
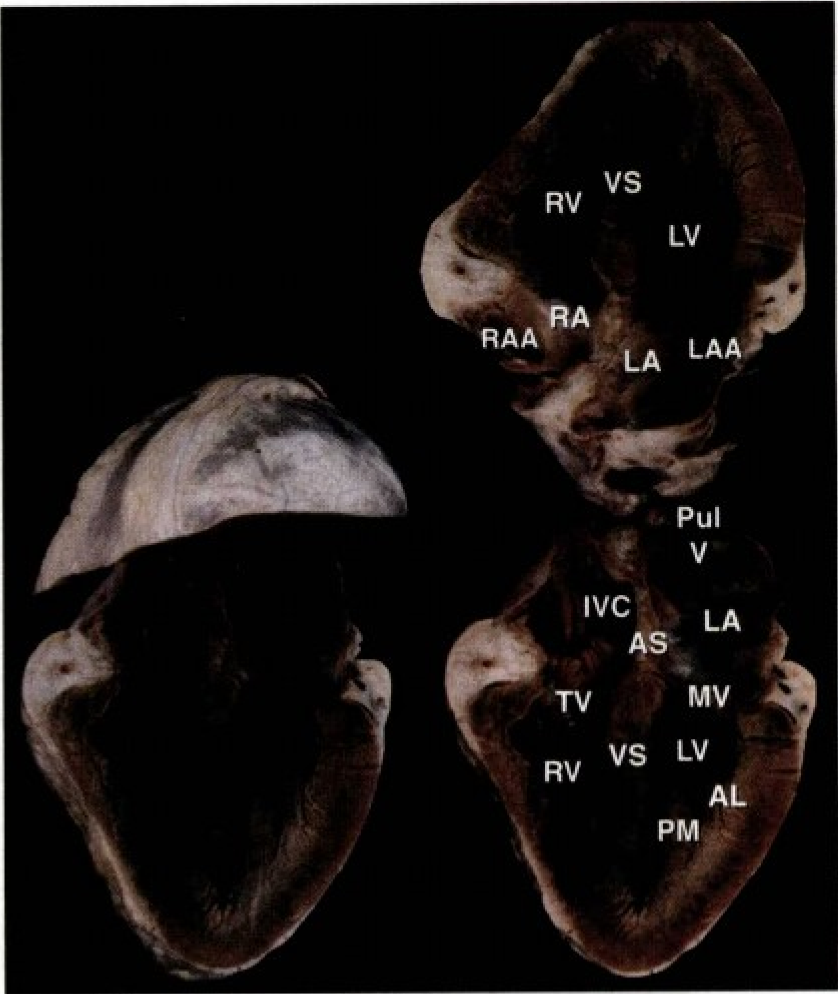


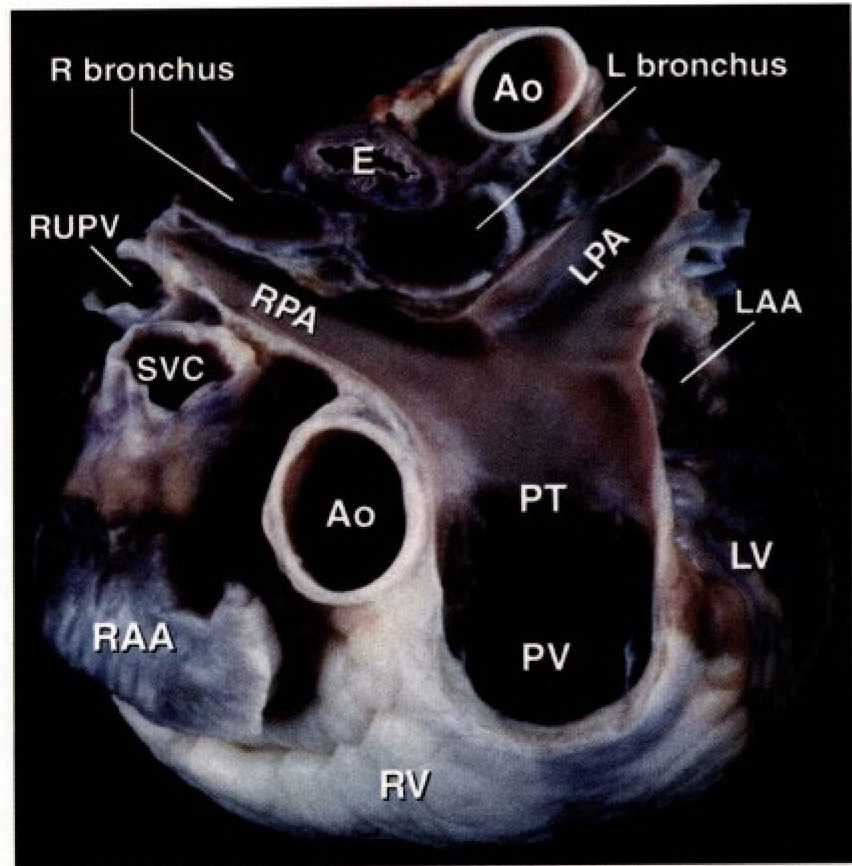
插图5（图3–9） **心脏短轴方向二分图**

图A，该图为自心尖至基底部方向，食管（E）位于其后并紧邻胸主动脉（Ao）和左心室（LV）下壁。图左侧为右心室（RV）。图B，自基底部至心尖方向的另一半解剖标本。AW 前壁，IW 下壁，VS 室间隔。

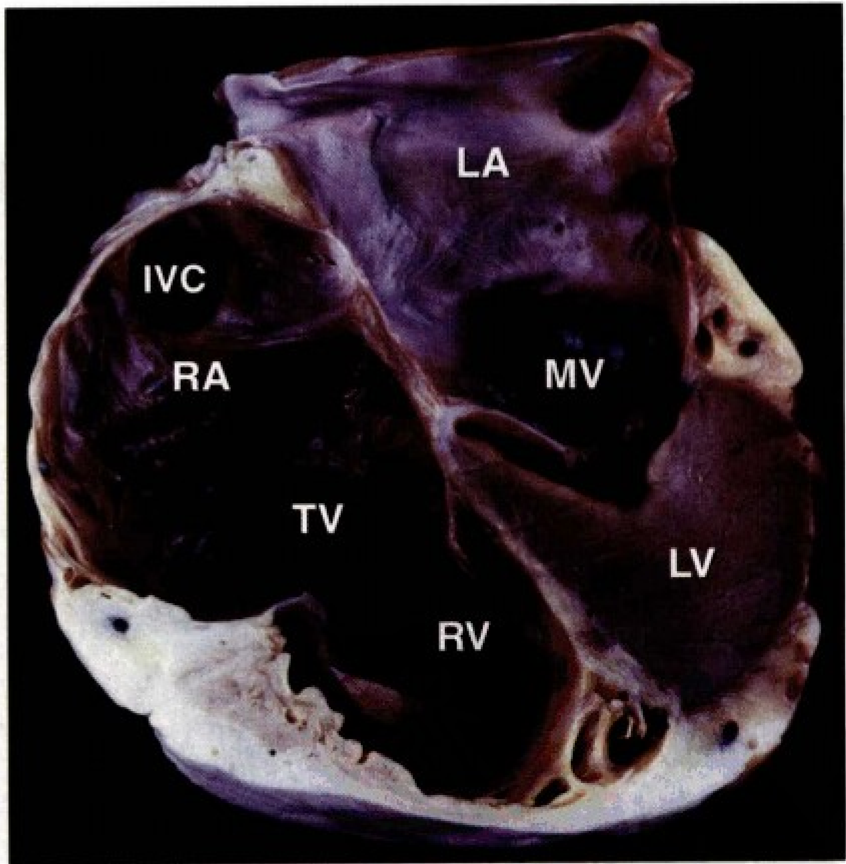
插图6（图3-10） **沿心脏长轴方向二分心脏标本所得四腔图**

左图部分打开以显示两部分的相对位置；右图为完全打开的心脏标本，显示了其后面的肺静脉及房室沟内心耳的位置。AL 前乳头肌，AS 房间隔， IVC 下腔静脉，LA 左心房，LAA 左心耳，LV左心室，MV 二尖瓣，PM 后中乳头肌，PulV 肺静脉，RA 右心室，RAA 右心耳，RV 右心室，TV 三尖瓣，VS 室间隔。





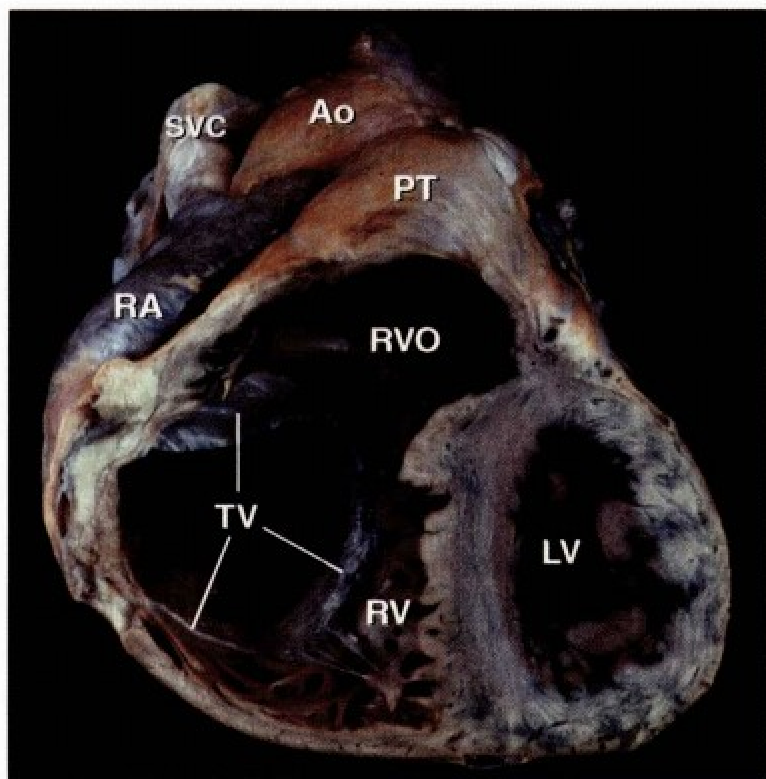
A



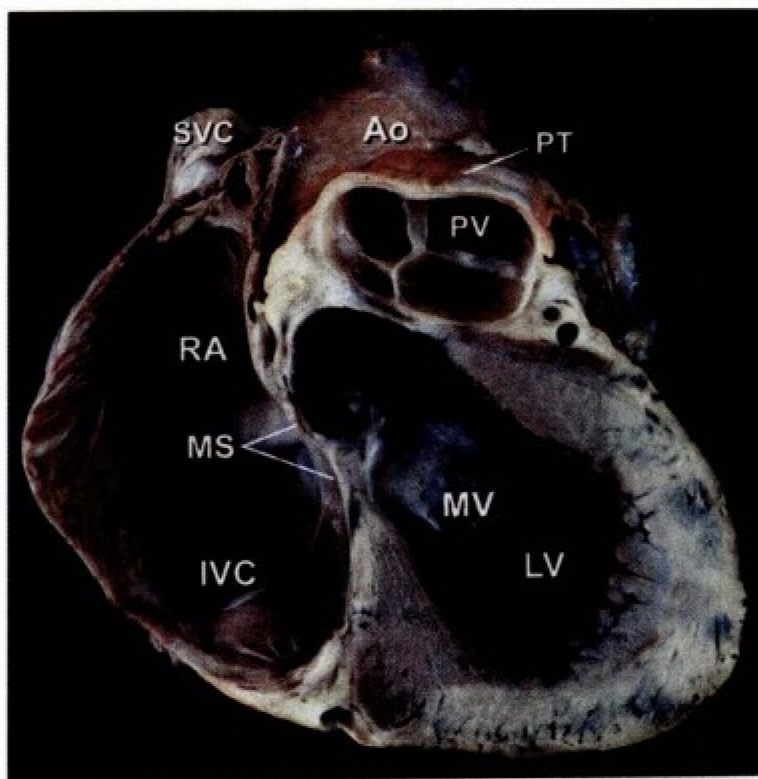
B

插图7（图3-11） **人体基础平面的心脏切面图**

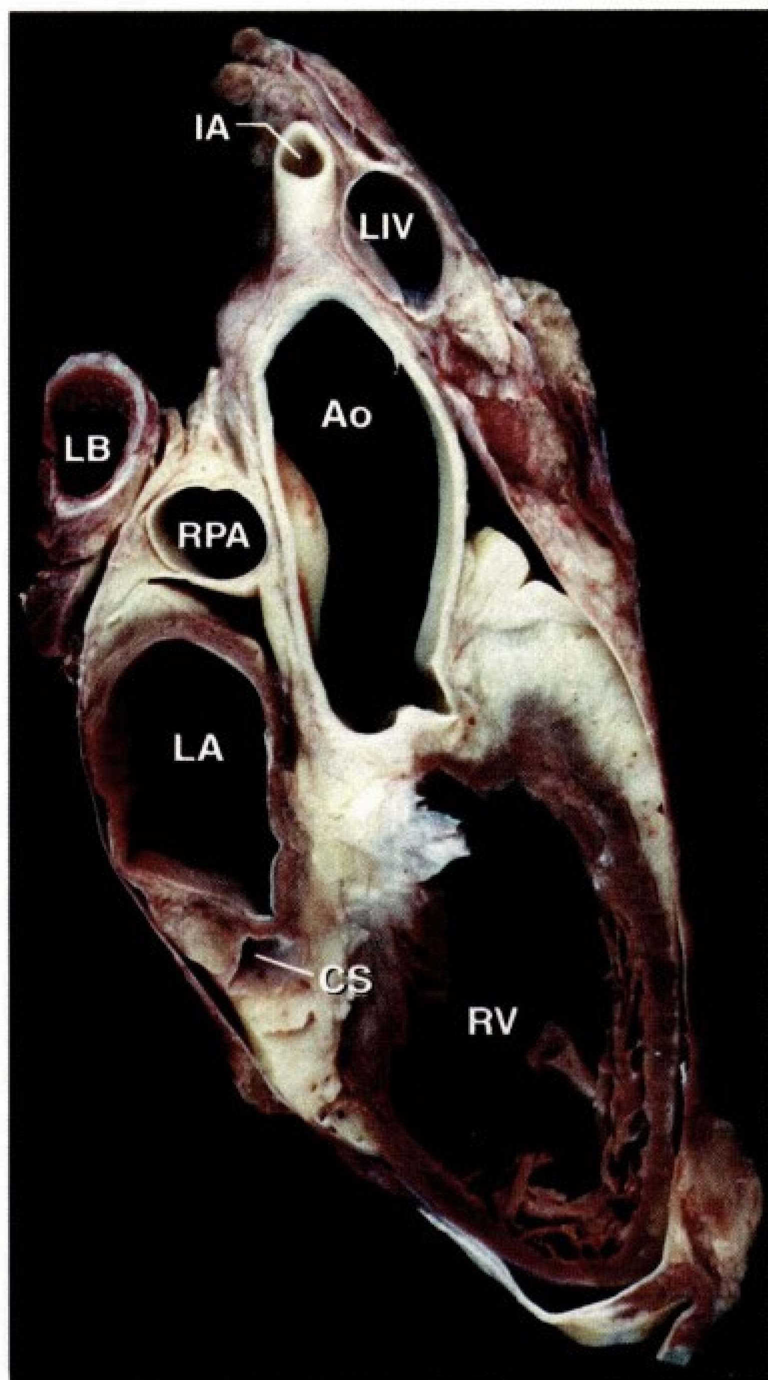
图A，B 大血管水平（A）和心腔水平（B）的心脏切面图（自上而下方向），主动脉弓横跨左主支气管和右肺动脉；图C，D 左右心室（C）与左心室和右心房（D）的人体冠状面心脏切图（自前向后方向）；图E，F 自右而左的矢状断面。Ao 升主动脉， CS 冠状窦，E 食管，IA 无名动脉，IVC 下腔静脉，LA 左心房，LAA 左心耳，LB 左支气管，LCX 冠脉左旋支，LIV 左无名静脉，LLPV 左下肺静脉，LPA 左肺动脉，LUPV 左上肺静脉，LSA 左锁骨下动脉，LV 左心室，MS 室间隔膜部，MV 二尖瓣，PS 心包腔，PT 肺动脉干，PV 肺动脉瓣，RA 右心房，RAA 右心耳， RPA 右肺动脉，RUPV 右上肺静脉，RV 右心室，RVO 右室流出道，SVC 上腔静脉，TV 三尖瓣。


SVC
Ao
PT
RA
RVO
TV
RV
LV

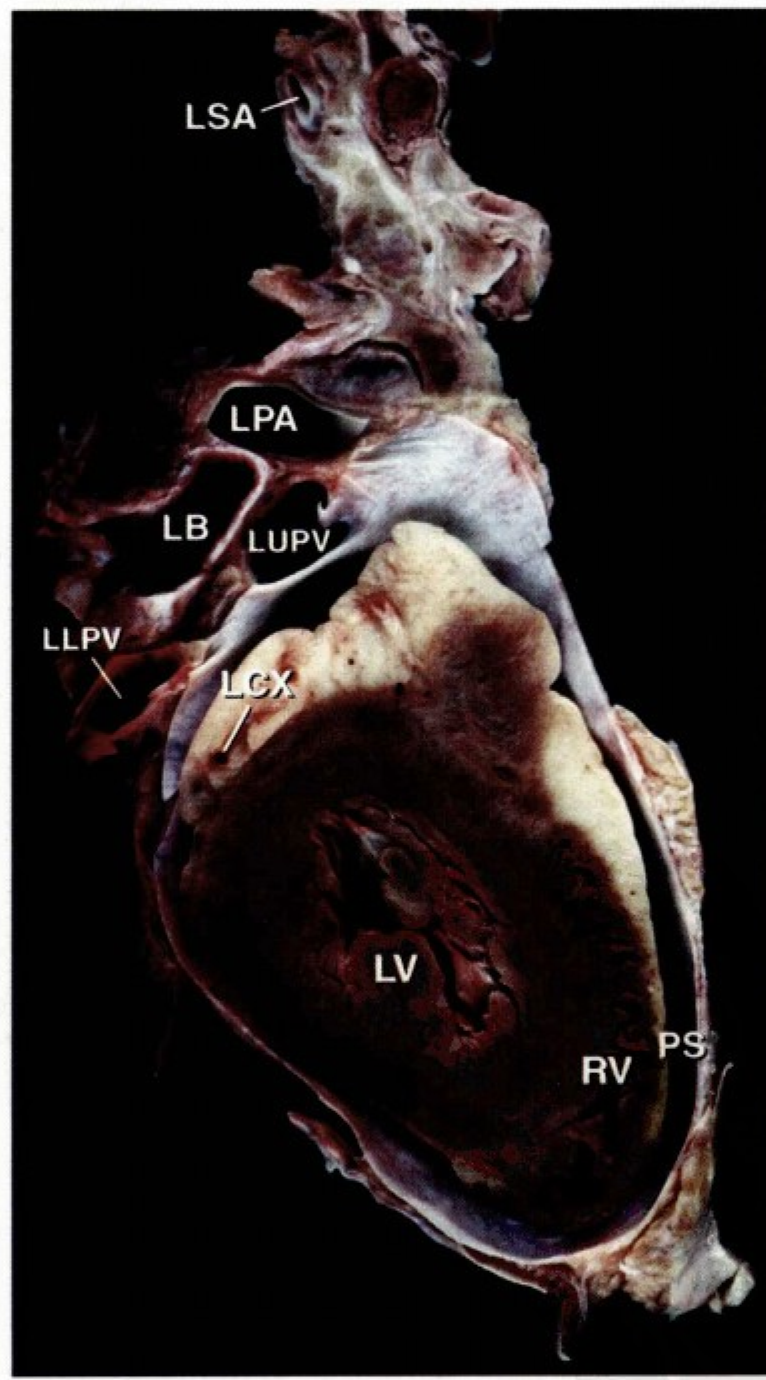
C


SVC
Ao
PT
PV
RA
MS
MV
LV
IVC

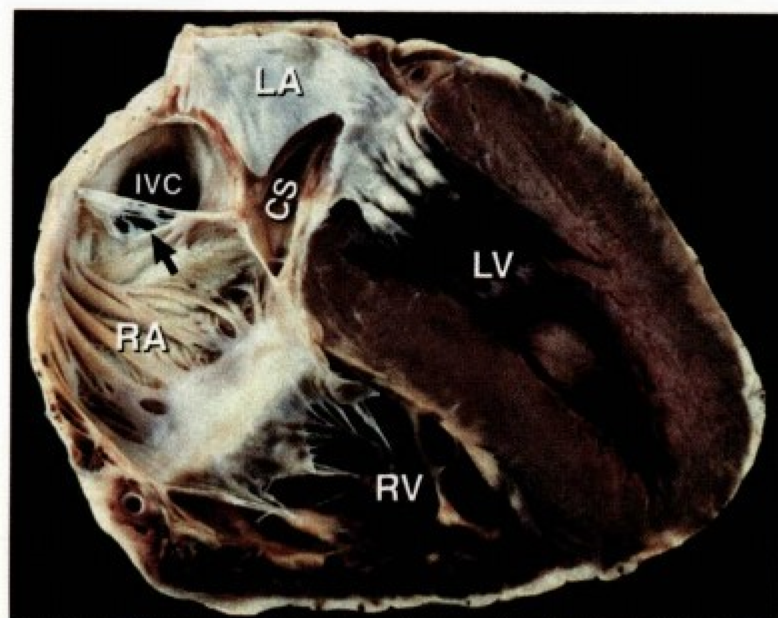
D


IA
LIV
LB
Ao
RPA
LA
CS
RV

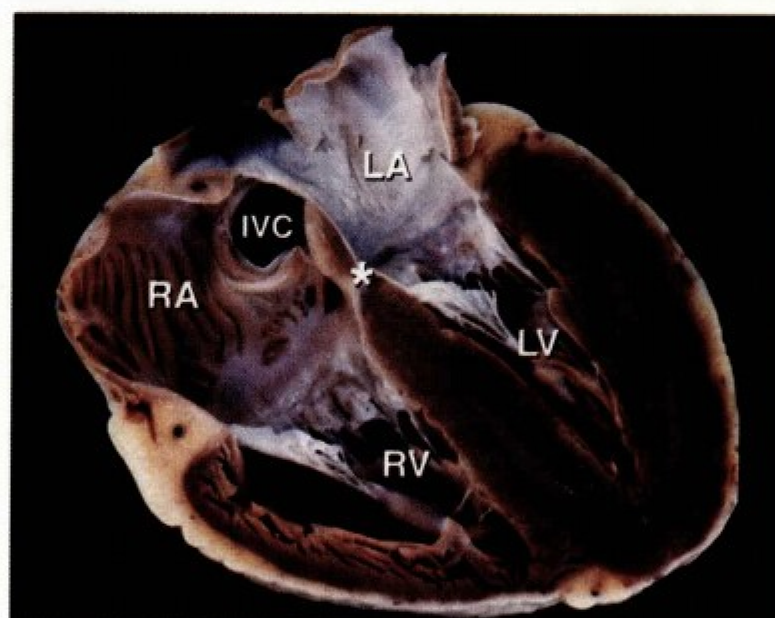
E


LSA
LPA
LB
LUPV
LLPV
LCX
LV
RV
PS

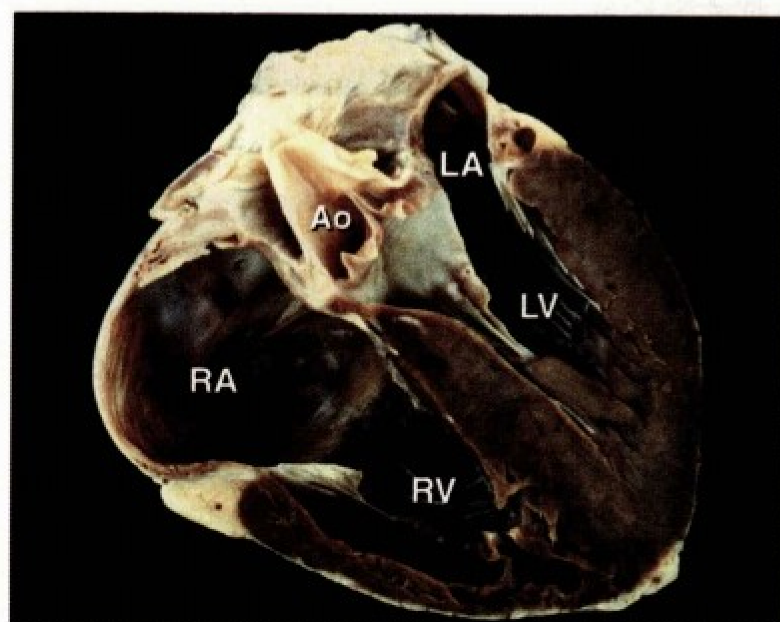
F



A



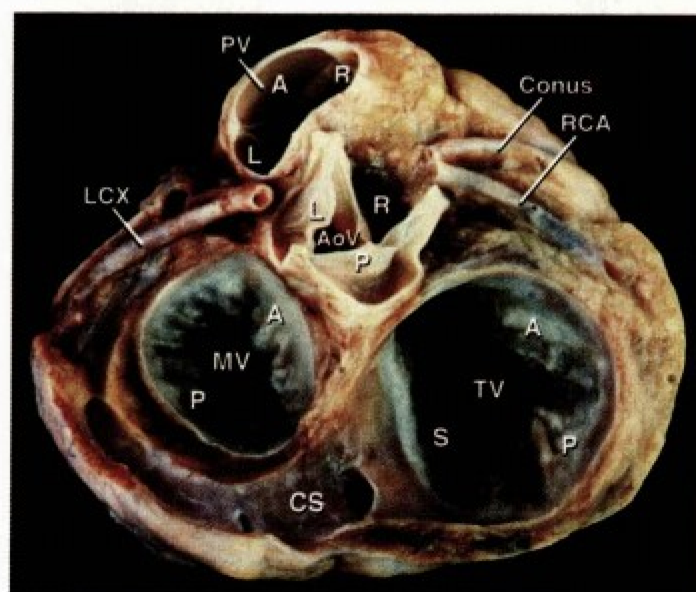
B



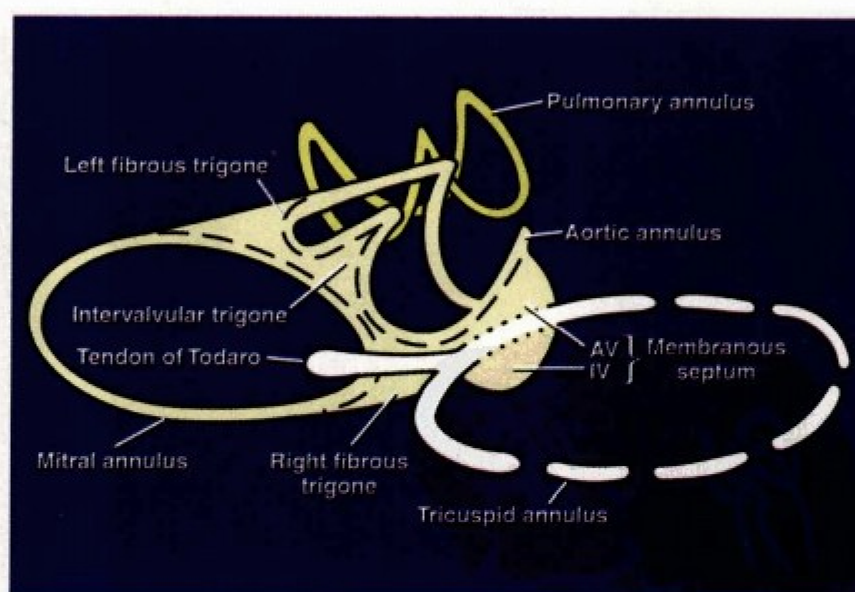
C

插图8（图3–16）　**自心脏下壁至前壁方向的断面图**

图A可见冠状窦，图B可见心内肌小梁，图C可见主动脉瓣。Ao 升主动脉，CS 冠状窦，IVC 下腔静脉，LV 左心室，LA 左心房，RA 右心房，RV 右心室；图A箭头所指为欧氏瓣。



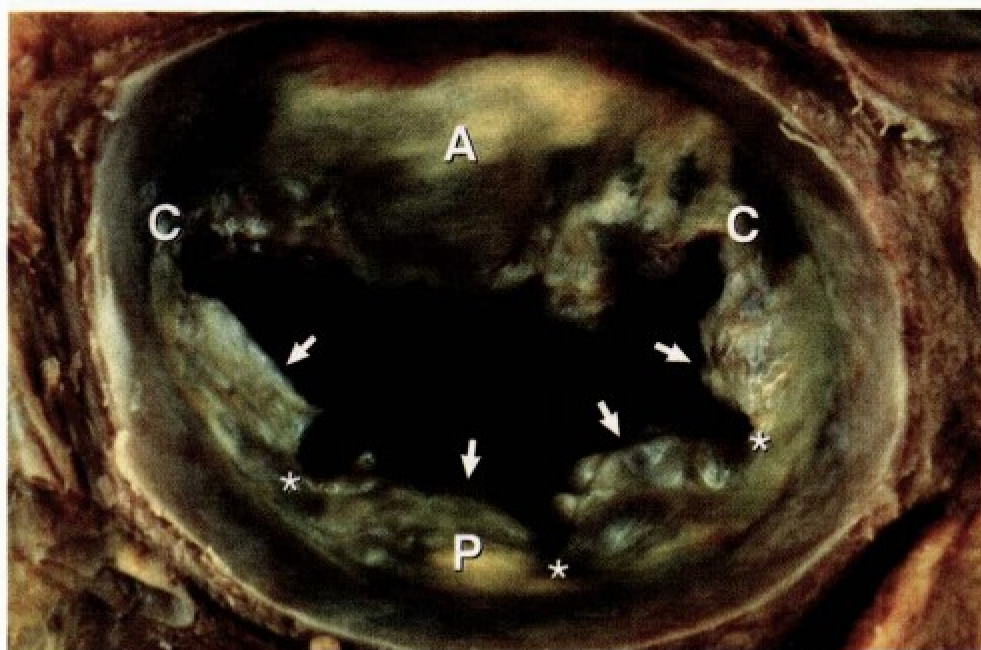
A



B

插图9（图3–21）　**心脏基底部**

图A 自基底部至心尖的断面，心房及大动脉已剥离以暴露心脏的四个瓣膜，图B 心脏纤维骨架示意图，处于中心的主动脉瓣膜构成该骨架的基础，其纤维组织外伸起到锚定支持另外三个瓣膜的作用。A 前叶，AoV 主动脉瓣，AV 房间隔，CS 冠状窦，IV 室间隔，L 左尖，LCX 冠脉左旋支，MV 二尖瓣，P 后尖，PV 肺动脉瓣，R 右尖，RCA 右冠脉，S 隔膜，TV 三尖瓣。

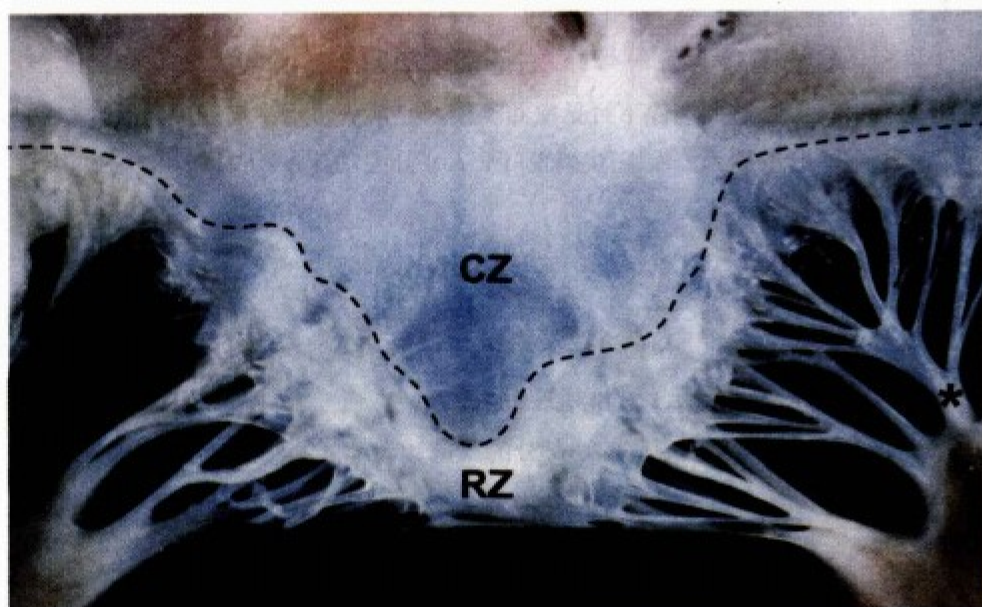


◀ **插图10**（图3–24）

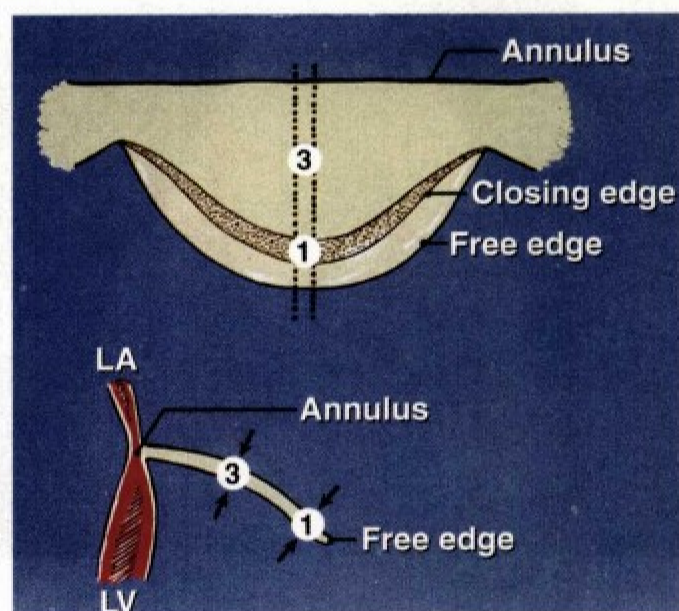
自左心房方向所见的二尖瓣，微小的连合处（*）将后叶分为四个扇形（箭头示）。A 前叶 ，C 大的叶间接合处，P 后叶。

▼ **插图11**（图3–26） **二尖瓣解剖构成图**

图A 每叶游离缘均有一大片的光滑区（CZ）和小部分的粗糙区（RZ），接合点的扇形腱索与乳头肌尖部相连，图B 为与图A相对应的示意图。虚线处显示二尖瓣环与其游离缘和闭合缘的关系。



A



B

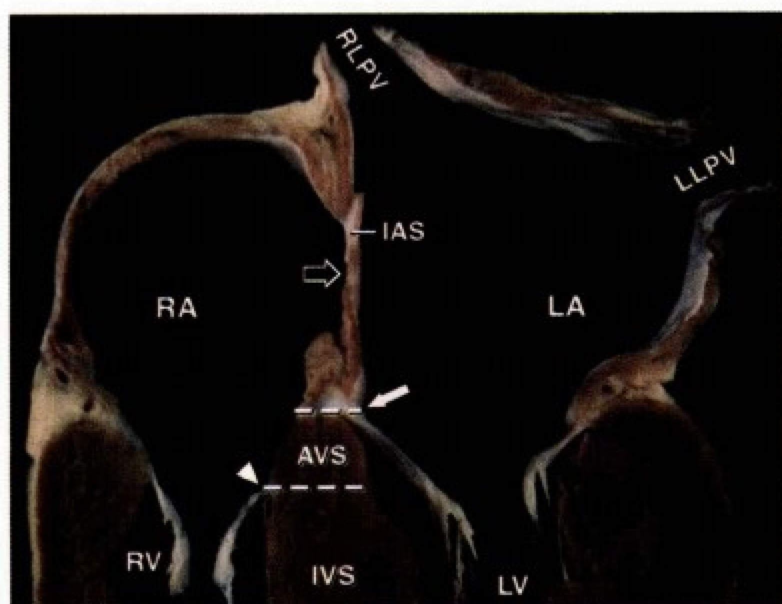


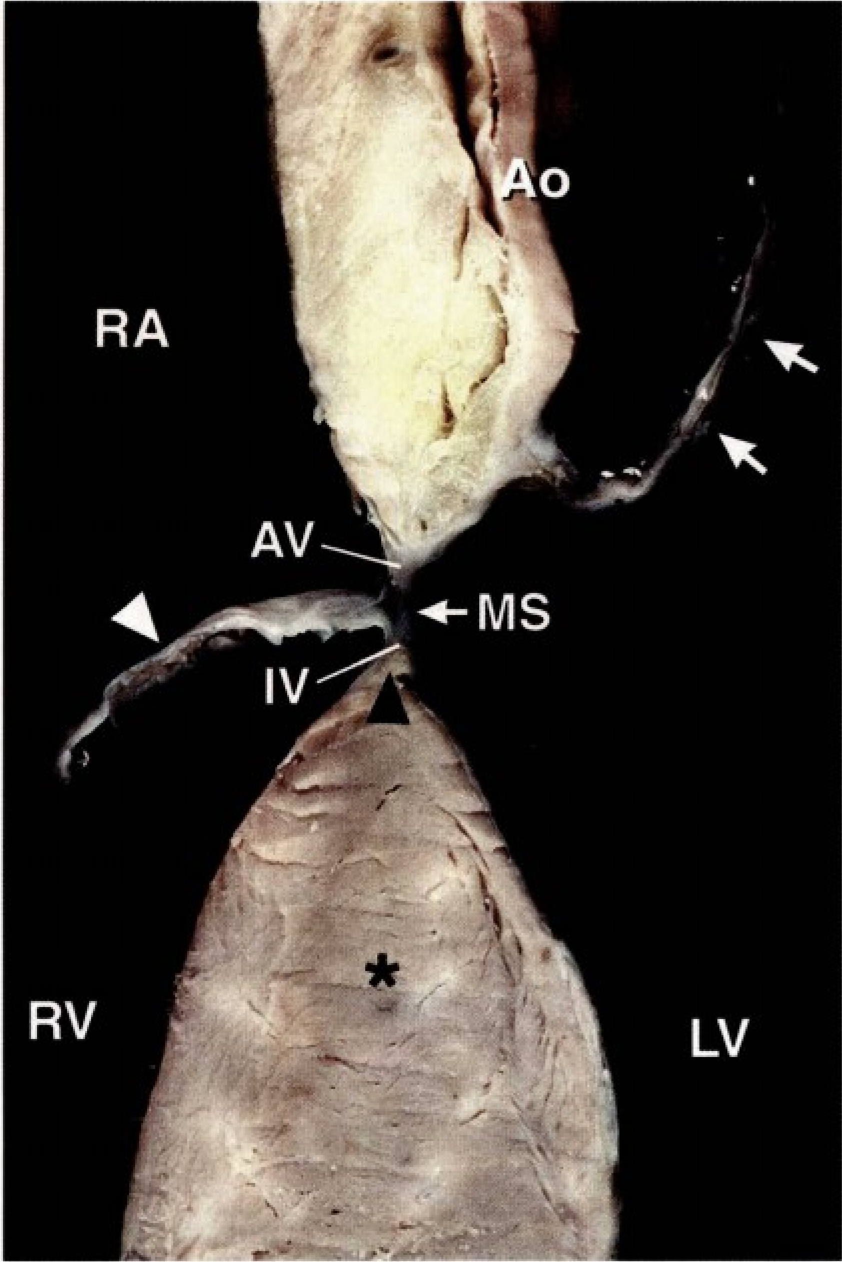
插图12（图3–34） **心内十字形解剖图**

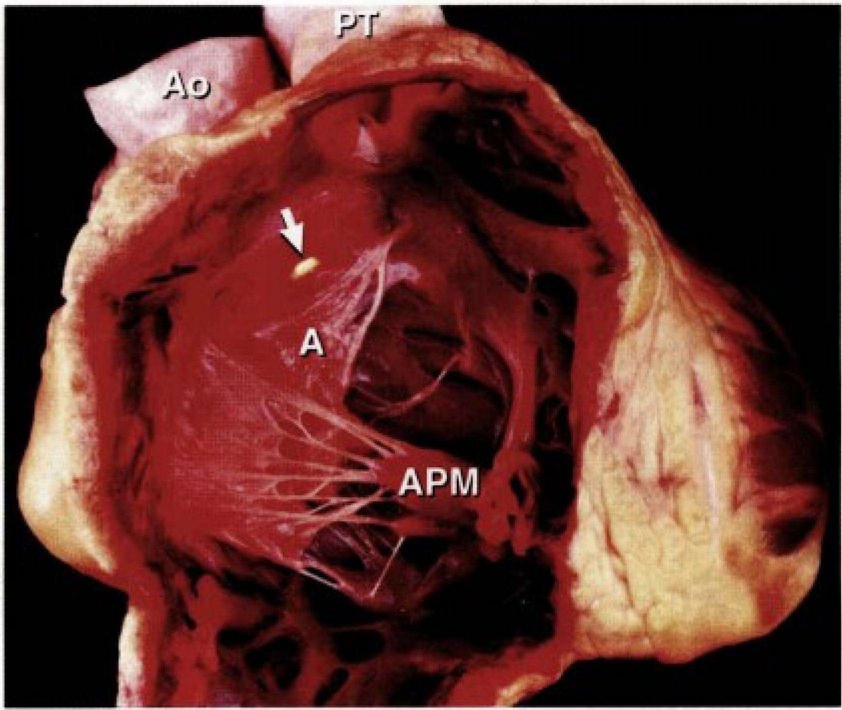
该心脏四腔图显示正常情况下三尖瓣叶（三角箭头示）开放时与二尖瓣相比（实线箭头示）根尖部移位的特点，该图还可见房间隔（IAS）房室隔（AVS）和室间隔（IVS），空心箭头所指为卵圆窝。LA 左心房，LPV 左下肺静脉，LV 左心室，RA 右心房，RLPV 右下肺静脉，RV 右心室。



插图13（图3–36）

心脏短轴方向断面图所示为钙化的左室假腱索（箭头所示）





▲ **插图15**（图3–40） **右心室解剖图**

透照条件下可见室间隔膜部（箭头所示）与三尖瓣前叶和隔叶的联系。A 三尖瓣前叶，Ao 升主动脉，APM 前乳头肌，PT 肺动脉干。

◀ **插图14**（图3–38） **通过主动脉（Ao）根部和主动脉瓣膜（箭头所示）的心脏四腔图**

可见室间隔的小部分的膜部和大部分的肌部（*）膜部被三尖瓣（白色三角所示）分为房室隔（AV）膜部和室间隔（IV）膜部，黑色三角所指为房室束的位置。 LV 左心室，RA 右心房，RV 右心室。

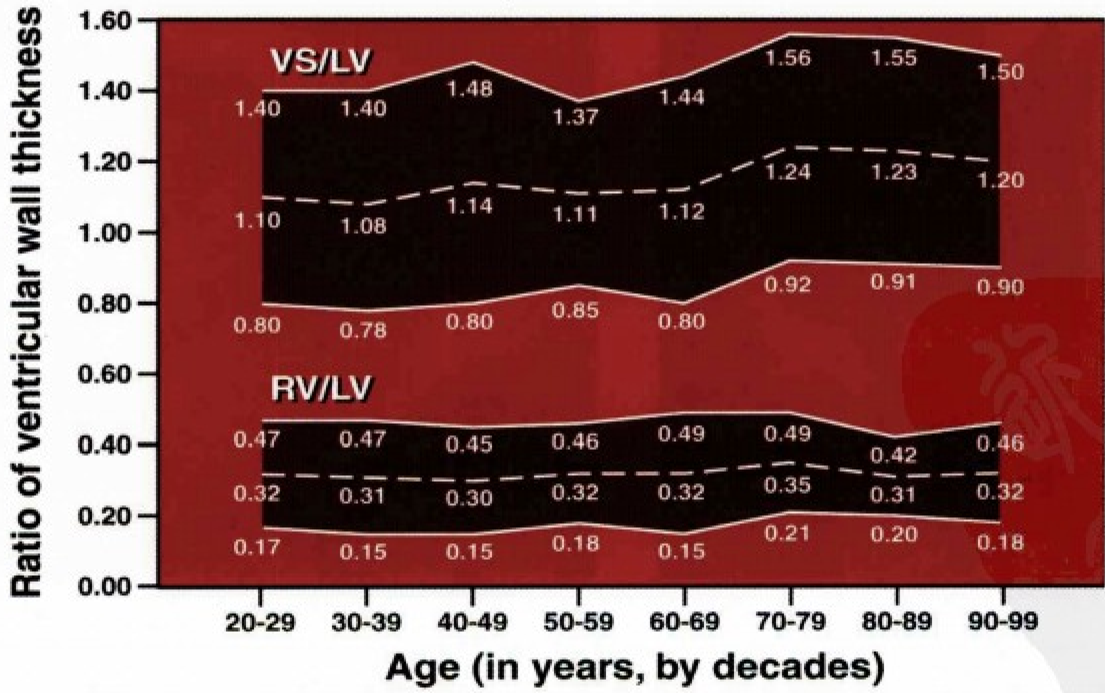


插图16（图3–41） **不同年龄段的室壁厚度比**（平均数±2个标准差）

RV/LV 右室壁厚度/左室壁厚度，VS/LV 室间隔厚度/左室壁厚度。

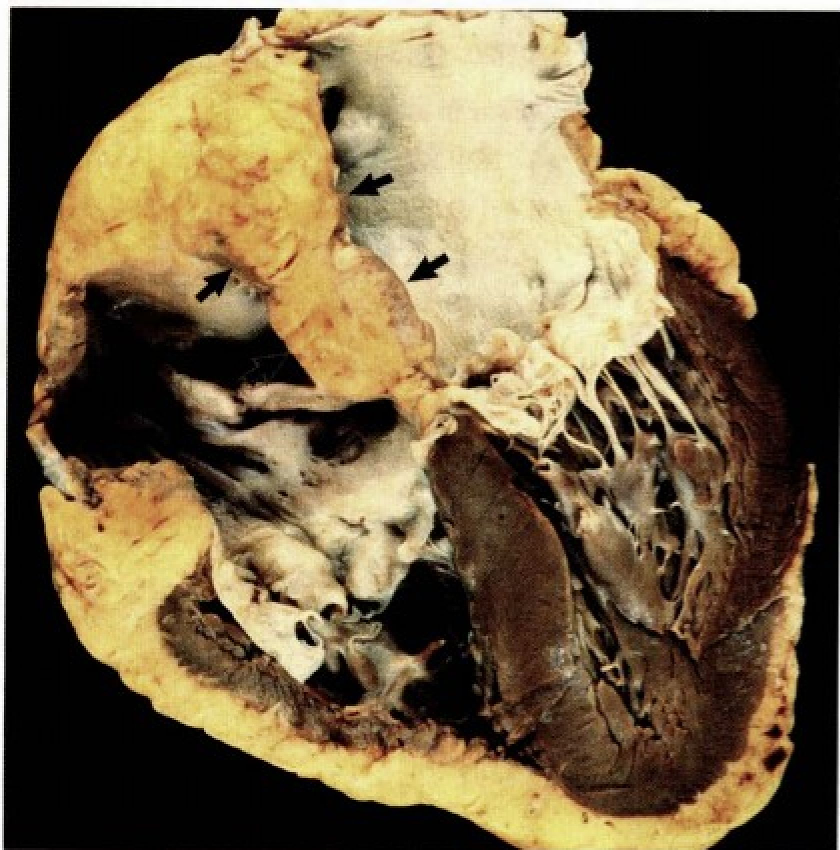


插图17（图3–45）　**心脏四腔切面图**

箭头所指为房间隔异常肥大。

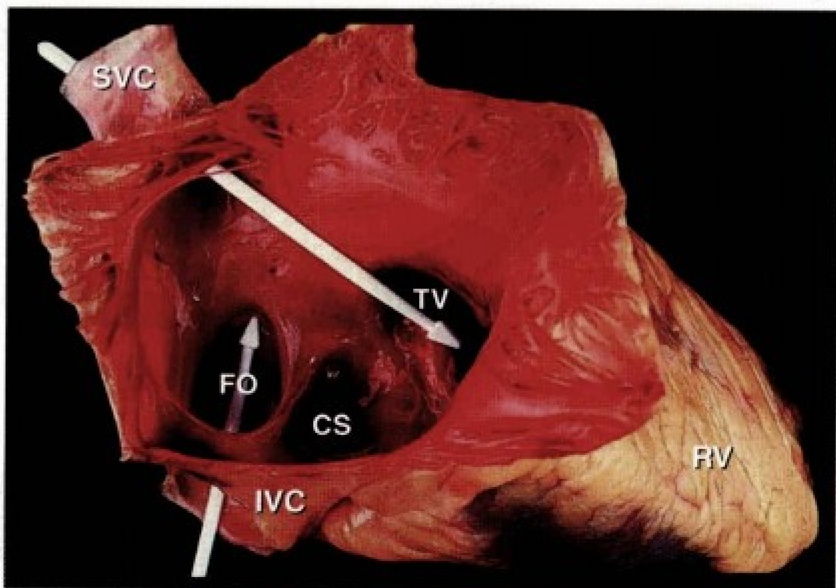
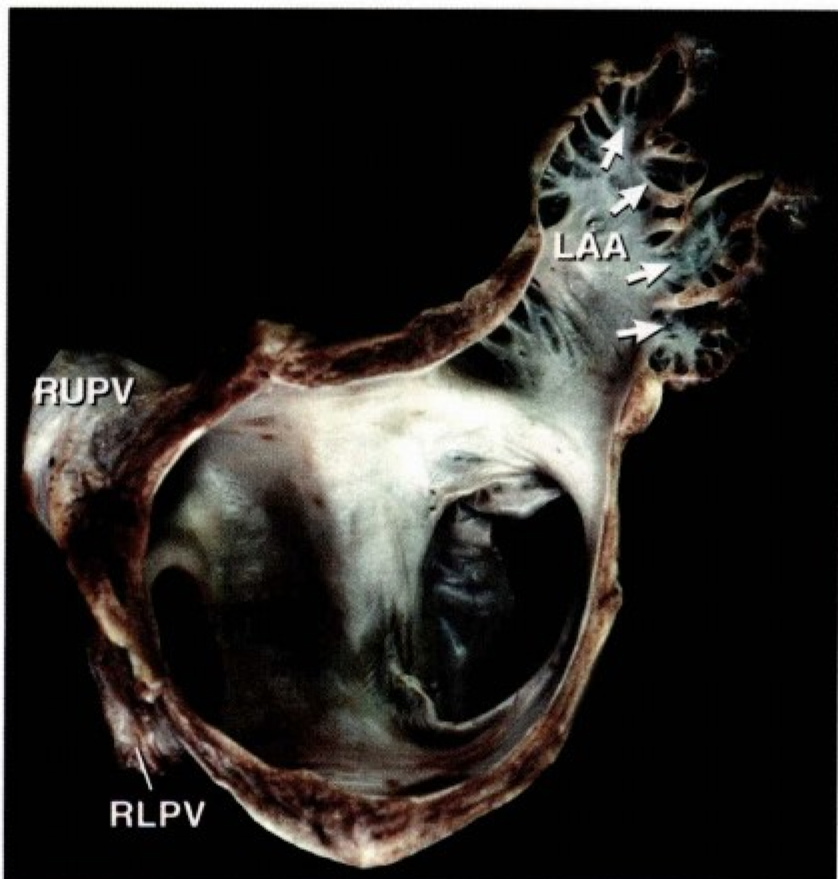
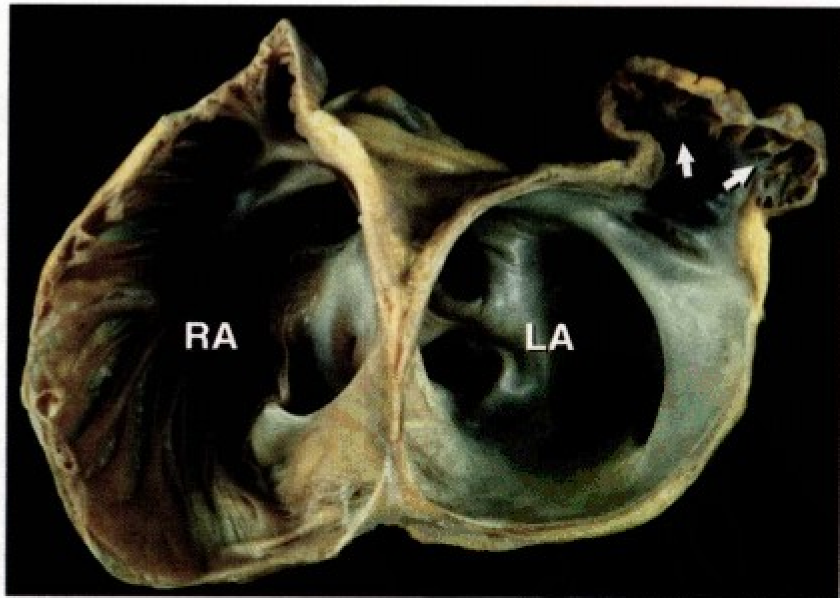


插图18（图3–47）　**右心房**

两个长箭头所示来自上腔静脉的血流方向指向三尖瓣，来自下腔静脉的血流指向卵圆窝（FO）。CS 冠状窦，IVC 下腔静脉，RV 右心室，SVC 上腔静脉，TV 三尖瓣。



A



B

插图19（图3–49）　**左心耳（LAA）**

图A，左心房游离壁心耳的四部分（箭头所示），图B，左右心房分开后所示左心耳的两部分结构。LA 左心房，RA 右心房，RLPV 右下肺静脉，RUPV 右上肺静脉。

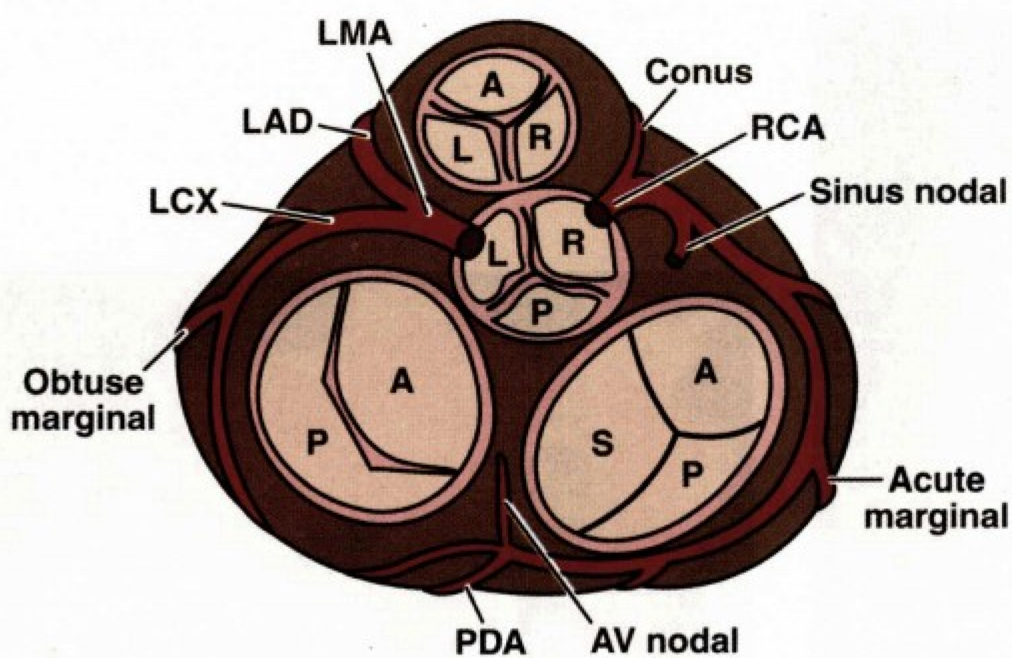


插图20（图3–50） **心脏基底部冠状动脉分布示意图**

图中右冠状动脉分出后降支（PDA）左主干分出左前降支（LAD）和左旋支，（LCX）。A 前，AV 房室，L 左，P 后，R 右，S 间隔。



插图21（图3–53） **冠状动脉左前降支（LAD）的间隔支（*所示）**

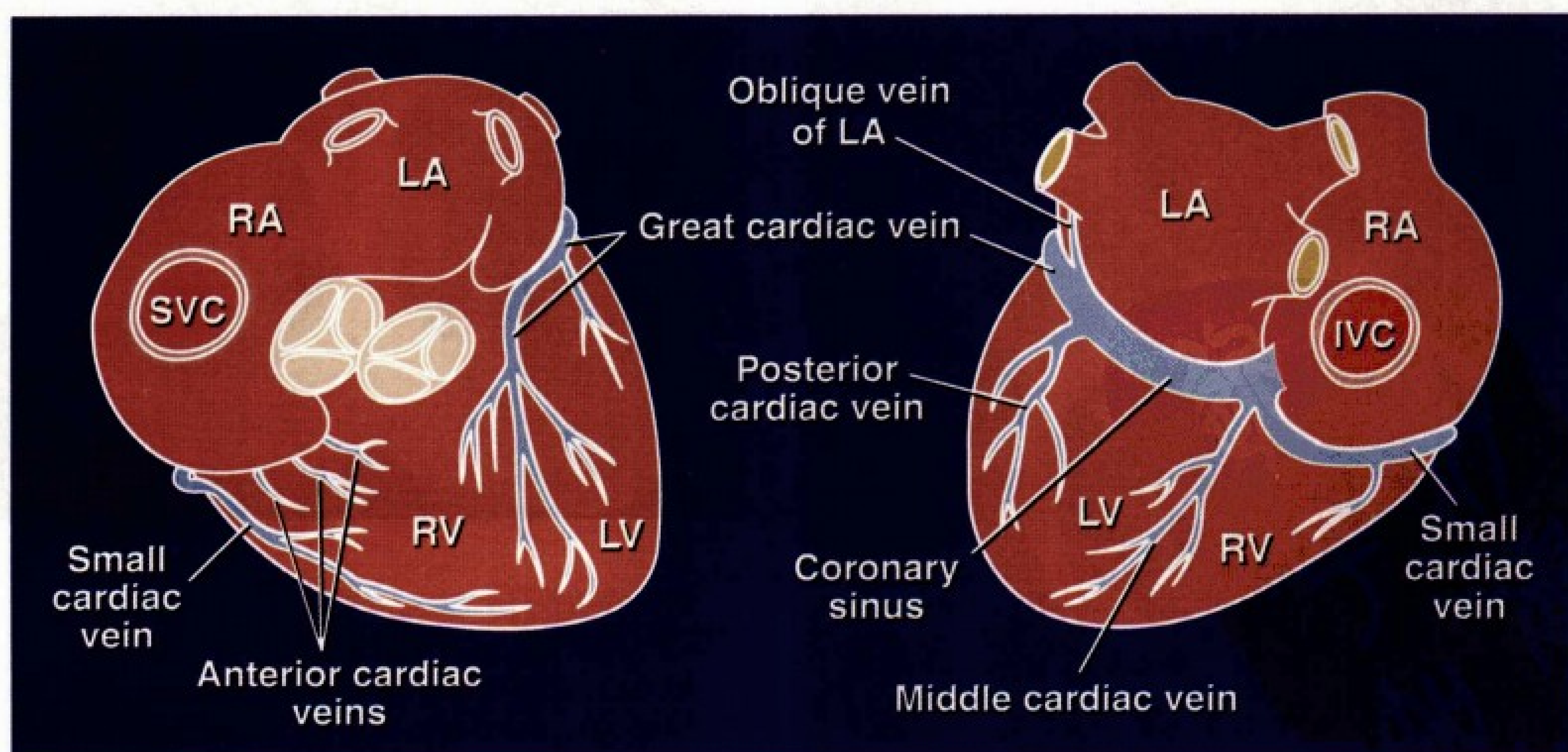
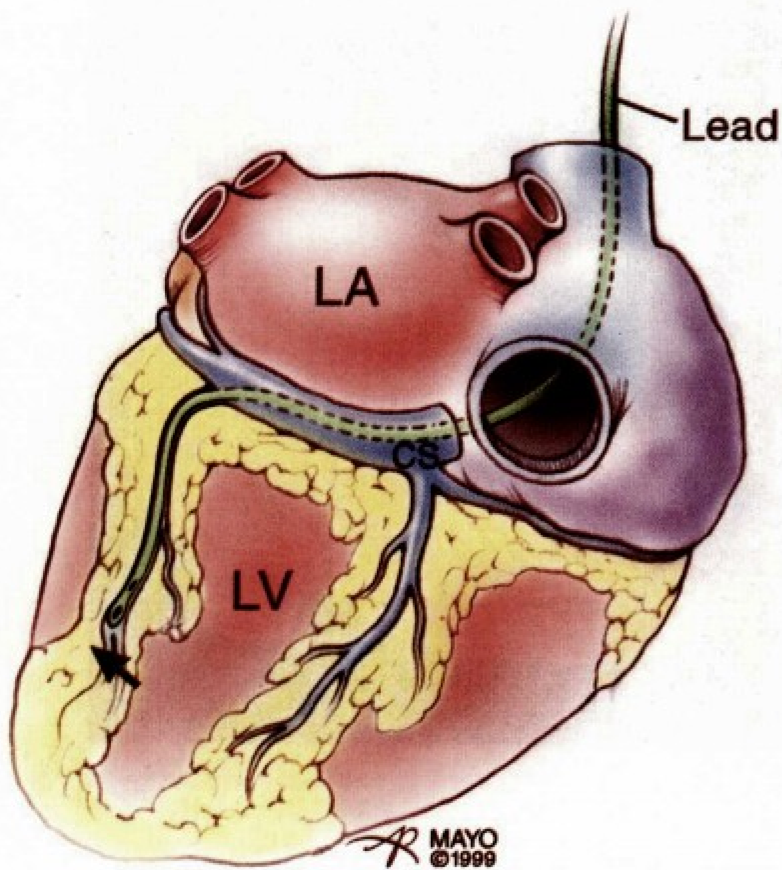


插图22（图3–55） **冠状静脉循环示意图**

IVC 下腔静脉，LA 左心房，LV 左心室，RA 右心房，RV 右心室，SVC 上腔静脉。



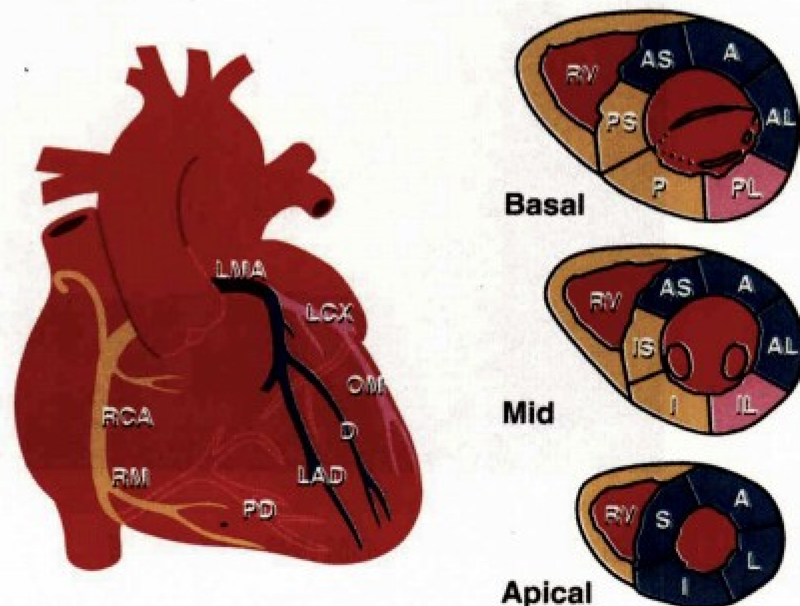
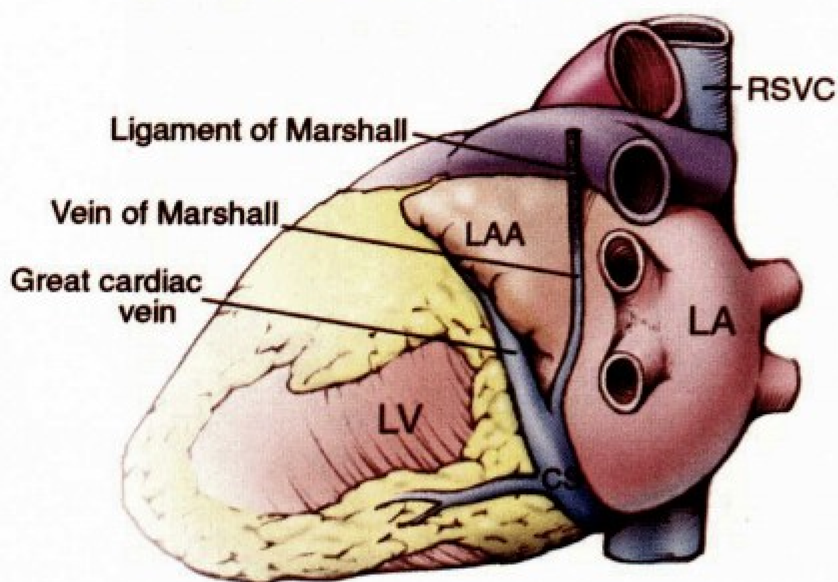


插图23（图3-56） **经冠状静脉窦（CS）放置冠状静脉起搏/标测导管（箭头所示为导管远端）示意图**

LA 左心房，LV 左心室。

插图24（图3-60） **冠状动脉分布示意图**

D 对角支，LAD 前降支，LCX 回旋支，LMA 左主干，OM 钝缘支，PD 后降支，RCA 右冠状动脉，RM 右侧边缘支，其他缩略词见图3-58。



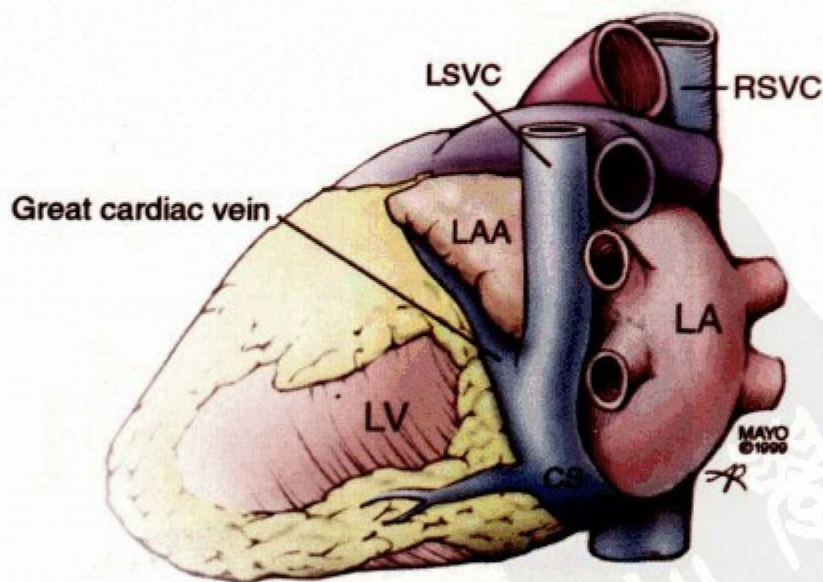


插图25（图3-64） **正常心脏Marshall韧带示意图（左）及永久左上腔静脉（LSVC）示意图（右）**

CS 冠状窦，LA 左心房，LAA 左心耳，LV 左心室，RA 右心房，RSVC 右上腔静脉。

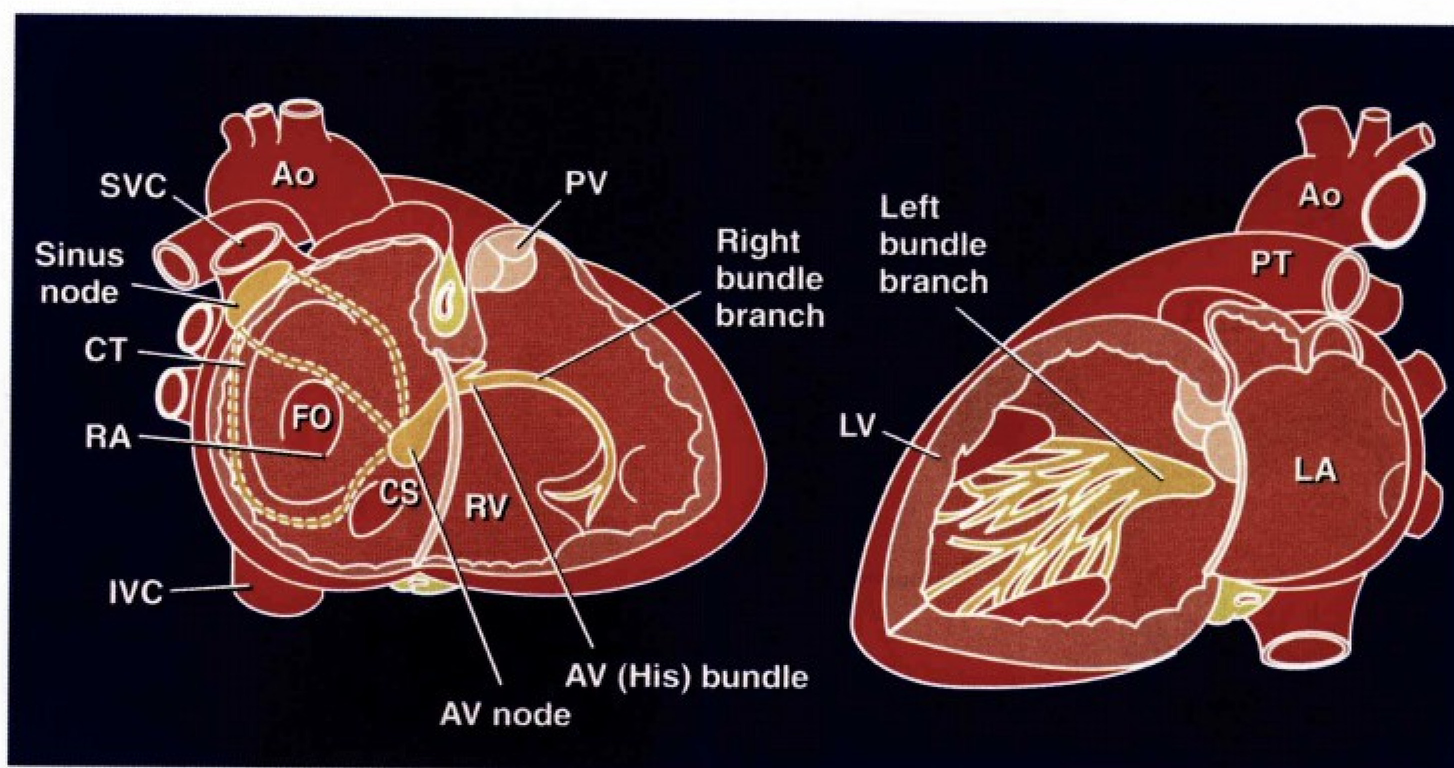


插图26（图3–67） **心脏传导系统示意图**

心脏右侧（左图）显示窦房结，房室（AV）结，房室束和右束支，心脏左侧（右图）显示不完整的左束支，并分为前后两簇。Ao 升主动脉，AV 房室，CS 冠状窦，CT 终末脊，Fo 卵圆窝，IVC 下腔静脉，LA 左心房，LV 左心室，PT 肺动脉干，PV 肺动脉瓣，RA 右心房，RV 右心室，SVC 上腔静脉。

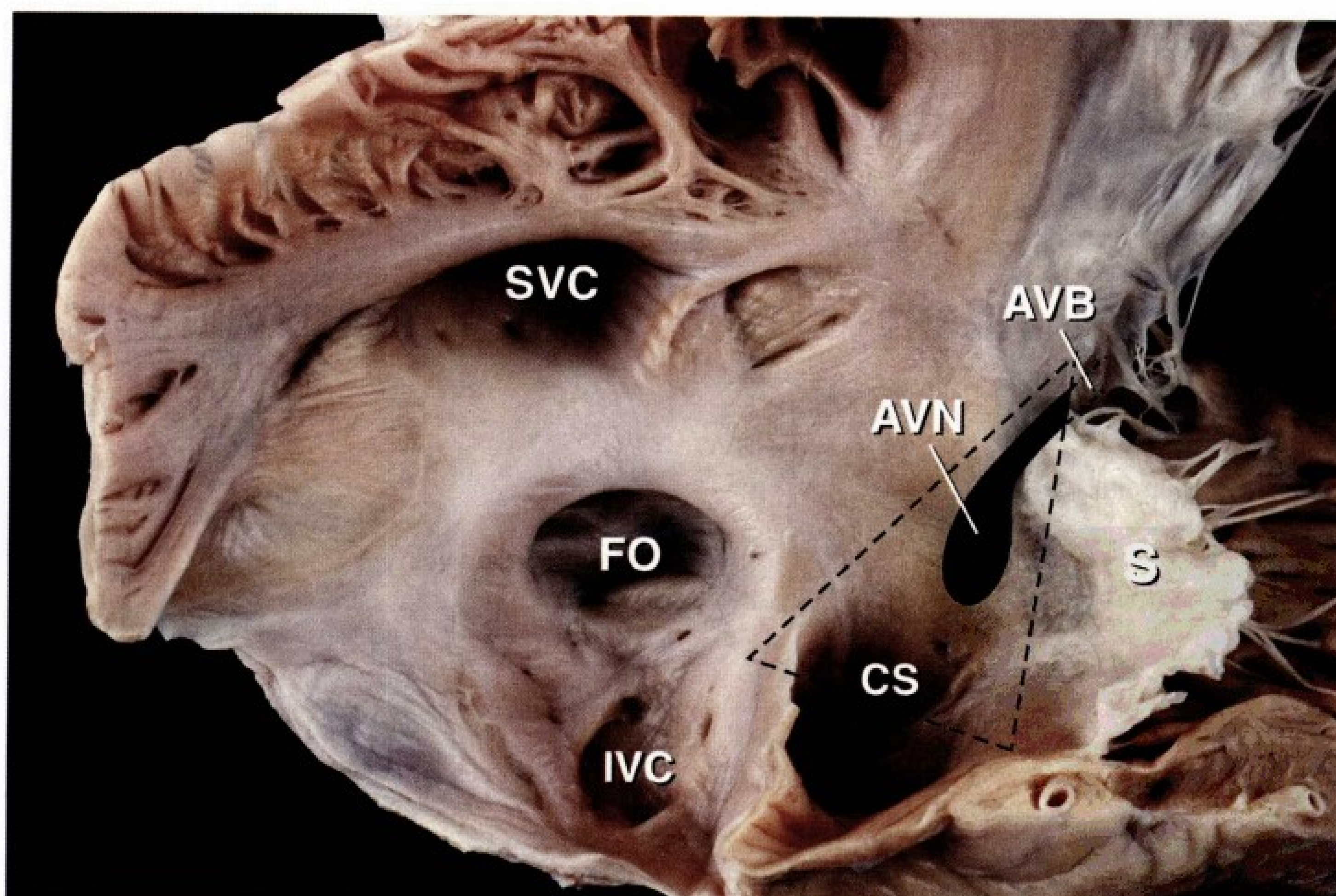


插图27（图3–68）

房室结（AVN）位于Koch三角内（虚线三角所示），房室束（AVB）穿过三尖瓣环后沿室间隔顶部走行。CS 冠状窦，Fo 卵圆窝，IVC 下腔静脉，S 三尖瓣隔叶，SVC 上腔静脉。

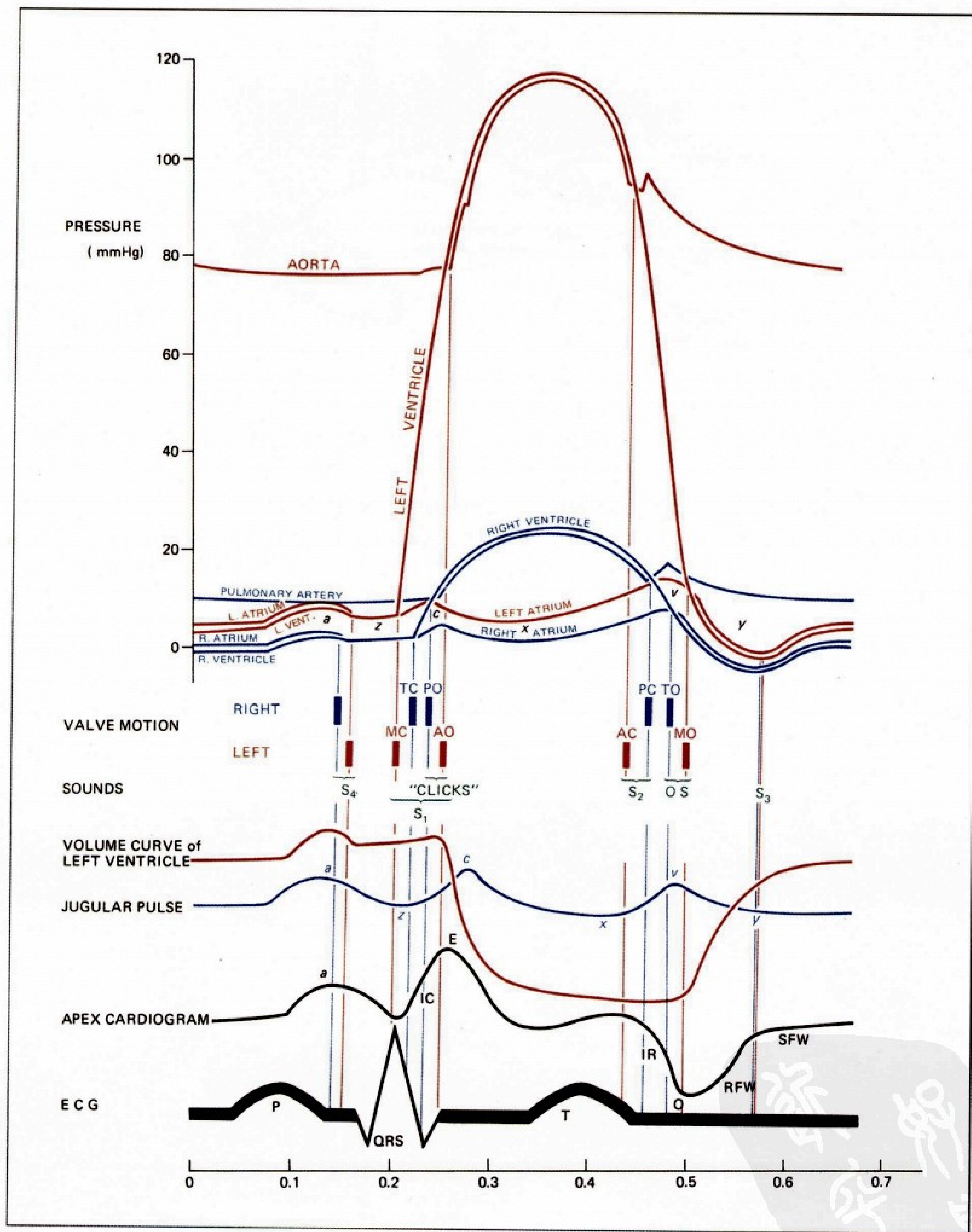


插图28（图4-1）　心动周期的电机械活动

图示有大血管压力曲线，心腔及瓣膜活动曲线，心音记录时间，左室容积曲线，颈静脉波和心电图。MC 和TC 二尖瓣和三尖瓣关闭，PO 和 A O肺动脉瓣和主动脉瓣开放，A C 和 P C 主动脉瓣和肺动脉瓣关闭，T O 和M O 三尖瓣和二尖瓣开放。

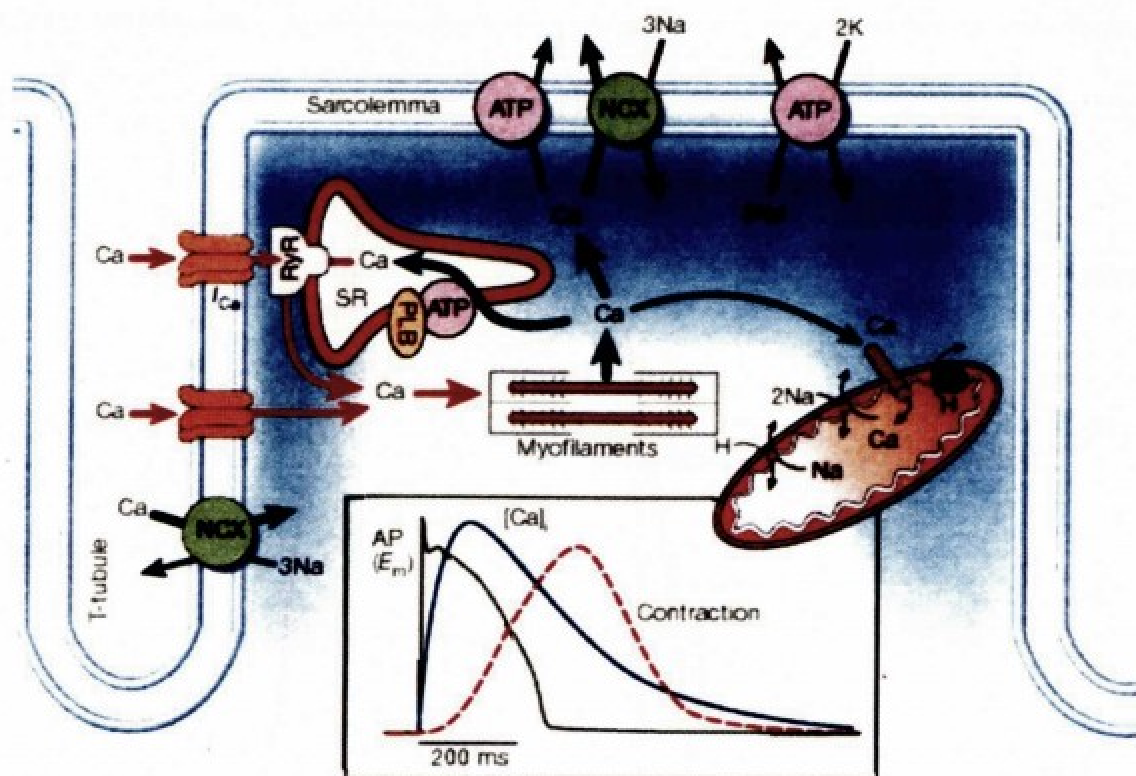


插图29（图4–3）　**心肌细胞收缩示意图，重点描述了Ca2+转运机制**

SR，肌质网；RyR，Ry受体；ATP，肌质细胞膜和肌质网ATP酶泵；PLB，磷脂蛋白，NCX，钠钙交换体。右下方显示为线粒体，方框内为肌细胞动作电位的时程，细胞内的钙离子转运为细胞收缩提供动力。

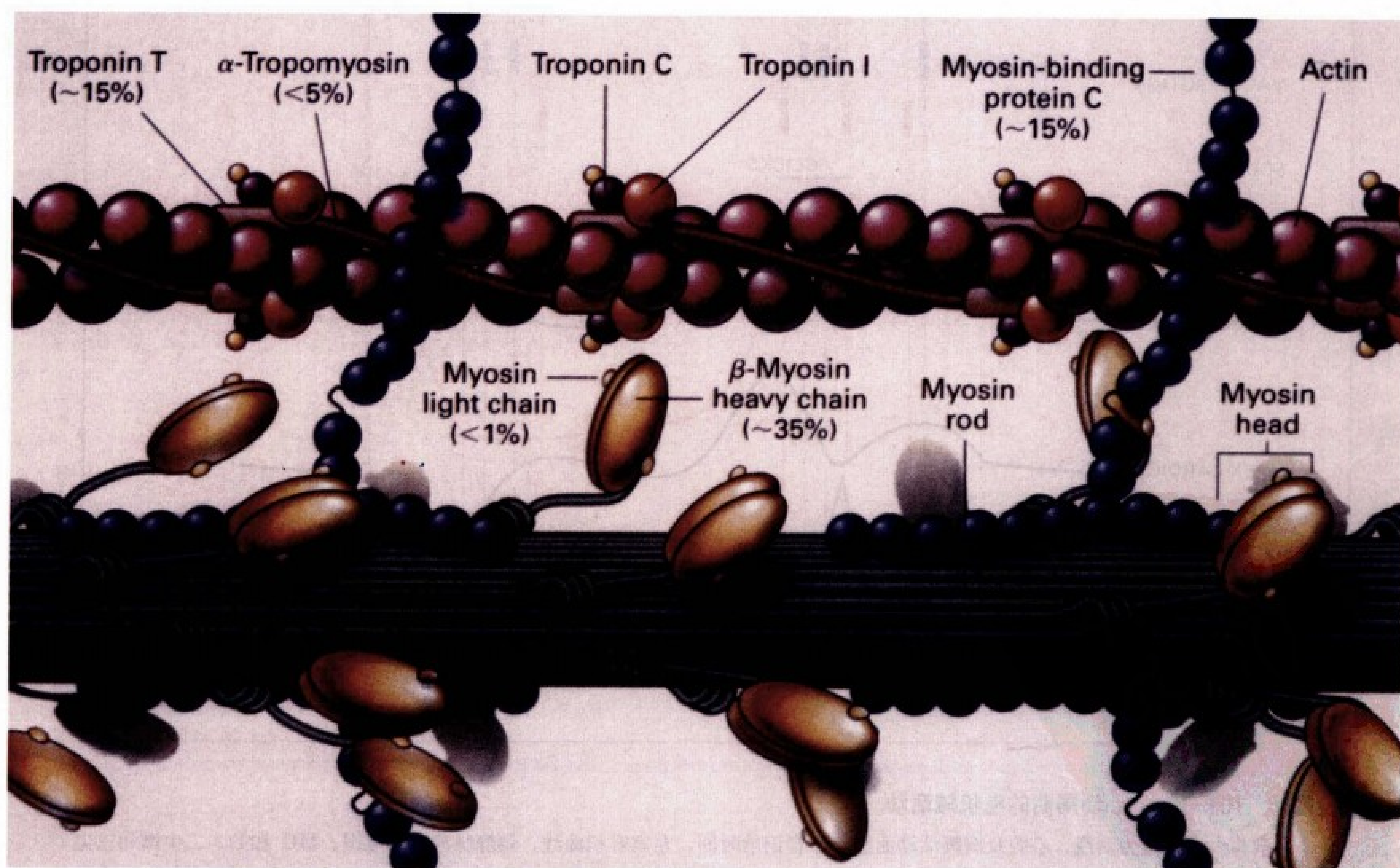


插图30（图4–8）　**肌小节蛋白结构图**



插图31（图12–1）**对称性发绀**

双手与双足同等程度的发绀和杵状指（趾）是由大血管交叉和室间隔缺损所致。

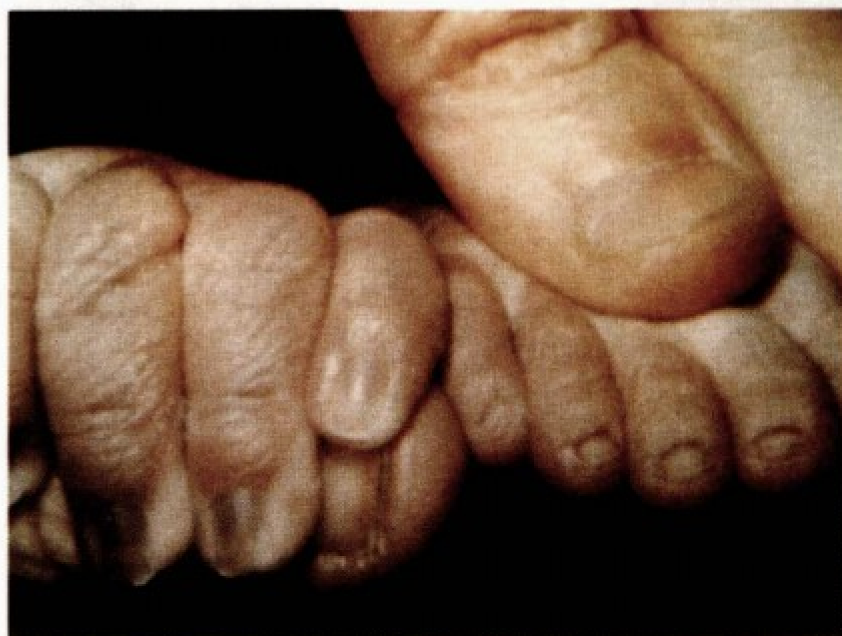


插图32（图12–2）**非对称性发绀**

左手杵状指和左手以及全部脚趾的紫绀是由动脉导管未闭及相关大血管病变造成肺动脉高压所致。



插图33（图12–3）**非对称性发绀**

由于静脉血管与动脉的交叉，手指（左）发绀程度重于脚趾。



A



B

插图34（图12–15）**细菌性心内膜炎**

A，瓣膜感染同时手指腹上有淡紫色的结节（奥氏结节），如箭头所示；B，另一患者奥氏结节。



插图35（图12-22） **风湿性关节炎**

脚背部尺侧末梢关节弯曲，相邻关节过伸。



插图36（图12-25） **显著的漏斗胸**



插图37（图12-27） **Reiter综合征**

脚底皮肤角化过度而结成硬壳。



插图38（图12-29） **皮肌炎**

上眼睑水肿并呈紫罗蓝色可能与心肌病相关。



插图39（图12–32） 外耳上的水平皱褶通常与冠心病相关联



插图40（图12–35） 结节硬化症

皮脂腺腺癌可能与心肌横纹肌瘤有关。

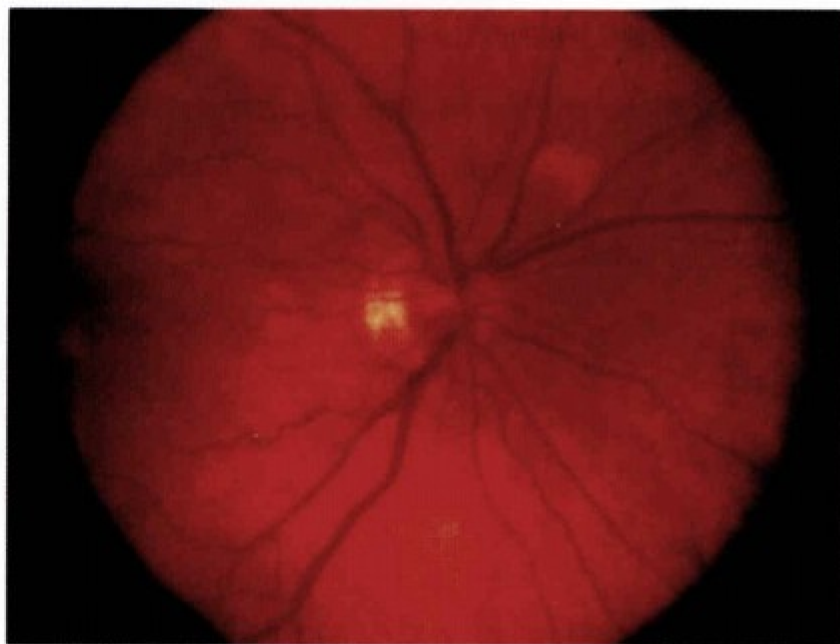


插图41（图12–42） 视网膜上的棉絮样斑点

棉絮样斑点大多发现于紧邻视盘处。尽管它们在急性难控制性高血压时出现，但现在的年轻患者更常见的原因是感染了人免疫缺陷病毒（HIV）。该例是一37岁男性，无视觉不适症状及视网膜疾病，在视盘边缘可见一暂时性的近视半月体，并无异常感。该患者两年后死于获得性免疫缺陷综合征。

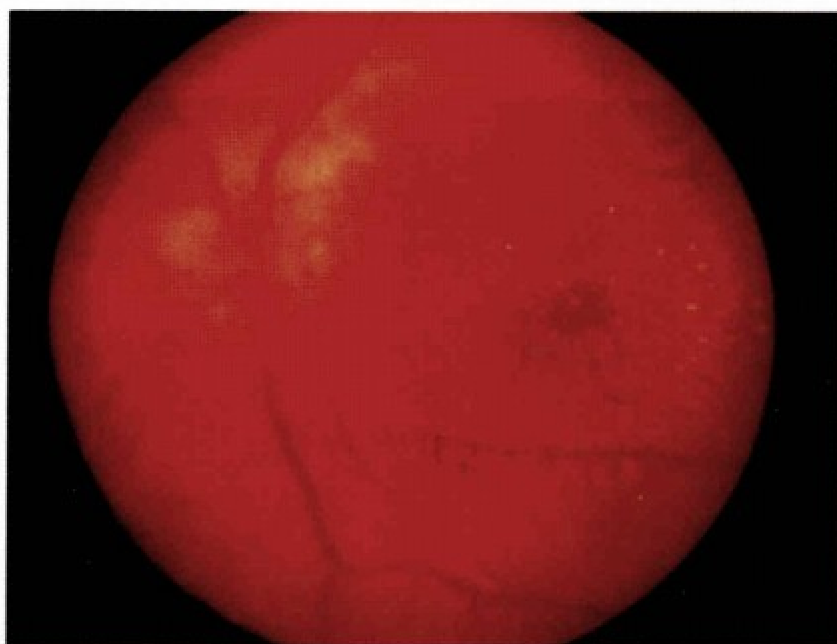


插图42（图12–43） 视盘隆起和硬性分泌物形成的斑点星形图

该例患有结节性动脉周围炎高血压病人因血管渗透使其硬性分泌物在中央凹堆积。该分泌物的星形图由中央凹的放射状连接组织所致。该图还显示因高血压所致视盘水肿，边缘模糊。

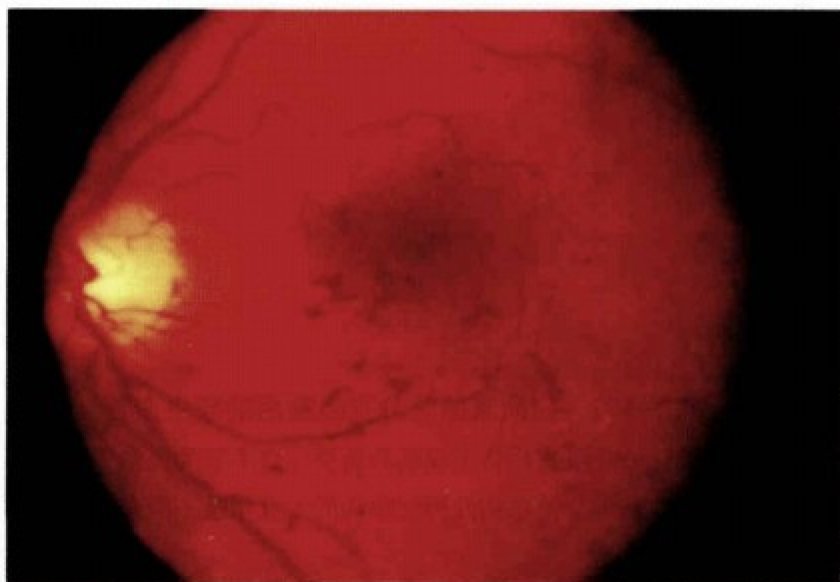


插图43（图12–44） 糖尿病视网膜病的视网膜背景

视网膜小动脉瘤，点状出血和一些表层暂存的细小硬性分泌物是糖尿病视网膜病的早期诊断指标。患者无视觉异常症状，但在胰岛素依赖型糖尿病患者患病15年以后常能出现此类视网膜疾病。

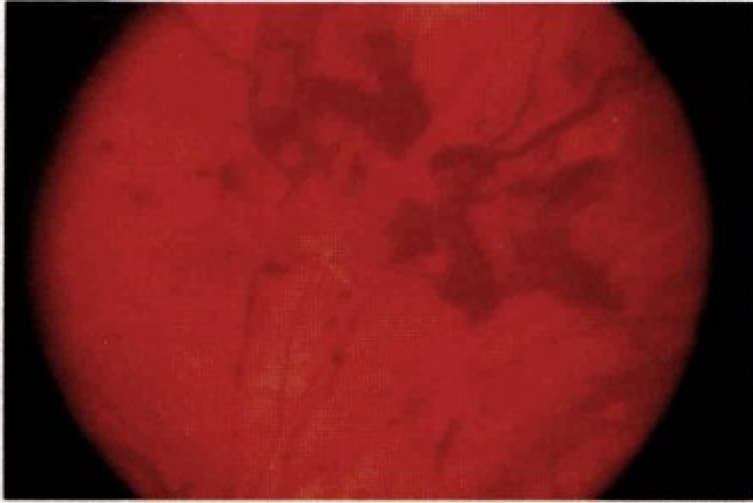


插图44（图12–45） **增殖型视网膜的视网膜前出血**

新生血管形成后，视网膜前及玻璃体将很可能出血，无论容易看到的新生血管是在视网膜周围（如本例）还是位于视盘上需立即行视网膜激光凝固术。

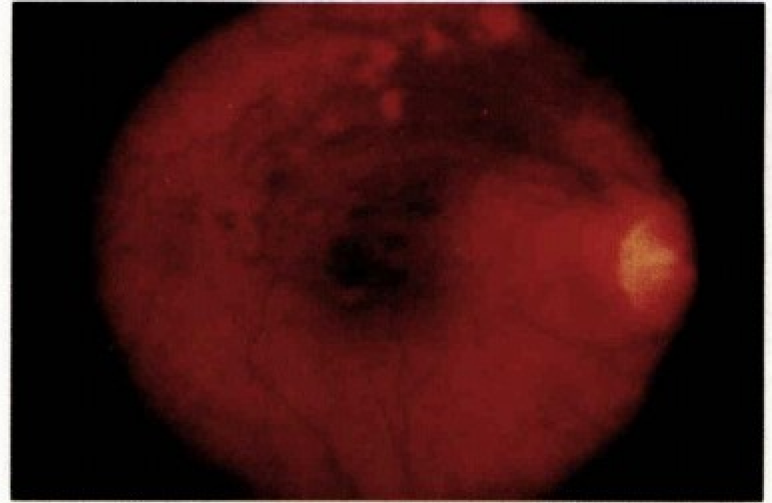
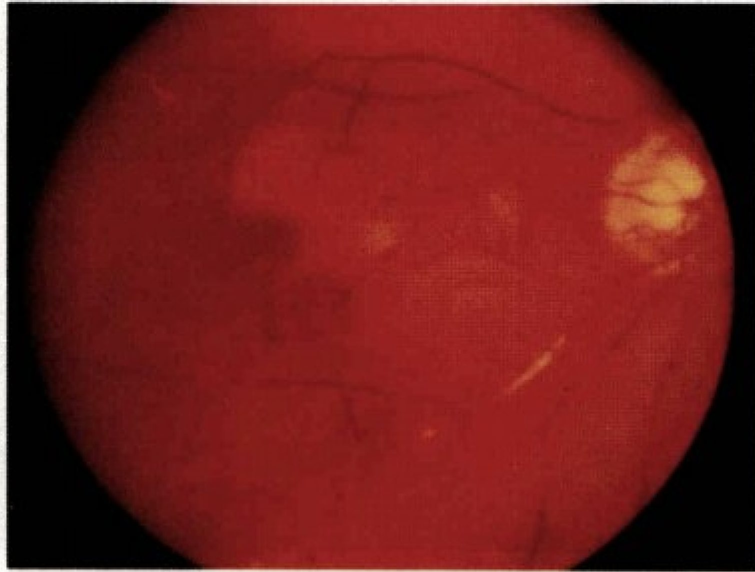
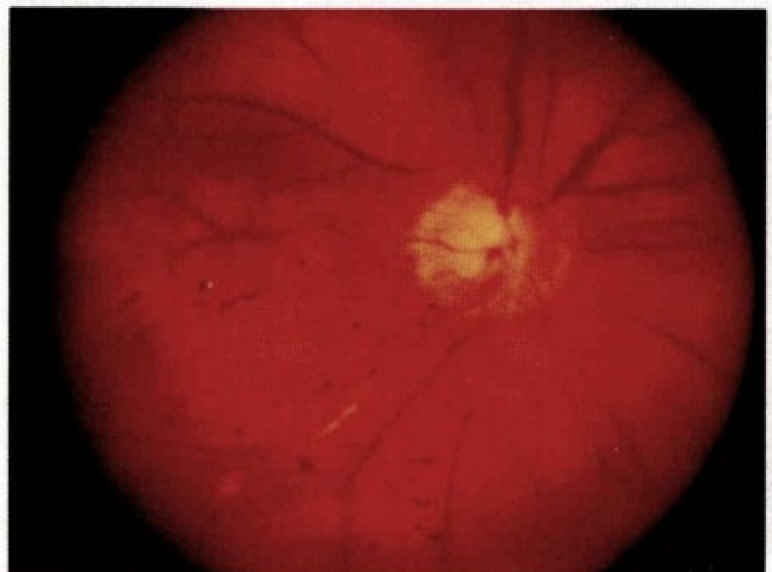


插图45（图12–47） **视网膜静脉分支阻塞**

糖尿病患者视网膜动脉壁增厚和高眼内压可能使静脉腔受累，因动静脉连接出它们具有共用外膜。这种阻塞的结果导致受累静脉支配区的出血性视网膜疾病。血液流向视盘时如火焰般的图形描述出神经纤维的弓型分布



A



B

插图46（图12–48） **视网膜动脉栓子阻塞（A和B）**

胆固醇结晶可能从心脏壁层，主动脉弓或颈动脉脱落，随血流被带到视网膜血管形成斑块，但极少完全阻塞小动脉，黑矇现象经常出现，栓子可能会突然增大使视网膜血管栓塞。图A的斑点区域显示该病人的视网膜中央凹仍为红色，同时有一灰色云片状突起，致使出现一半数量的樱桃红色斑点。视网膜中央动脉完全阻塞时，红色的中央凹将被隆起的灰白色视网膜包围。上下视网膜动脉均可见胆固醇斑块。图A，下侧视网膜小动脉呈现车厢样节段性血流，提示血流缓慢。



插图47（图12–49） **视网膜静脉分支阻塞后的新生血管**

视网膜静脉分支阻塞后将生成新的血管。这主要为使血管阻塞部位得到血供，与糖尿病性视网膜病的大量增殖不同。



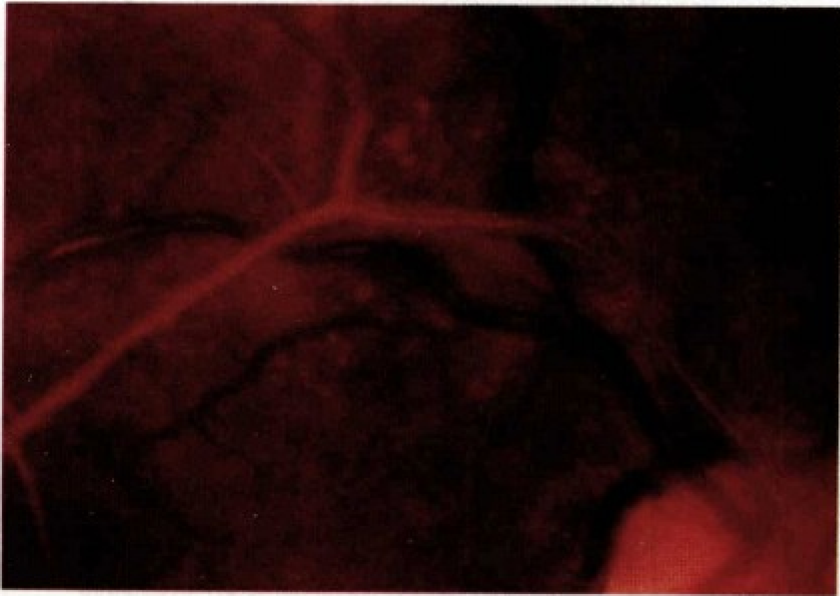
插图48（图12-51）　与主动脉瓣膜疾病有关的视网膜钙化栓子

主动脉瓣膜钙化病和瓣膜置换术可能使视网膜动脉栓塞，这类钙化灶常位于动脉分叉处，和胆固醇结晶栓塞一样极少会完全阻塞血流。钙化灶眼底镜下呈白色发光体，毒品静脉内注射后也可见类似的阻塞现象。

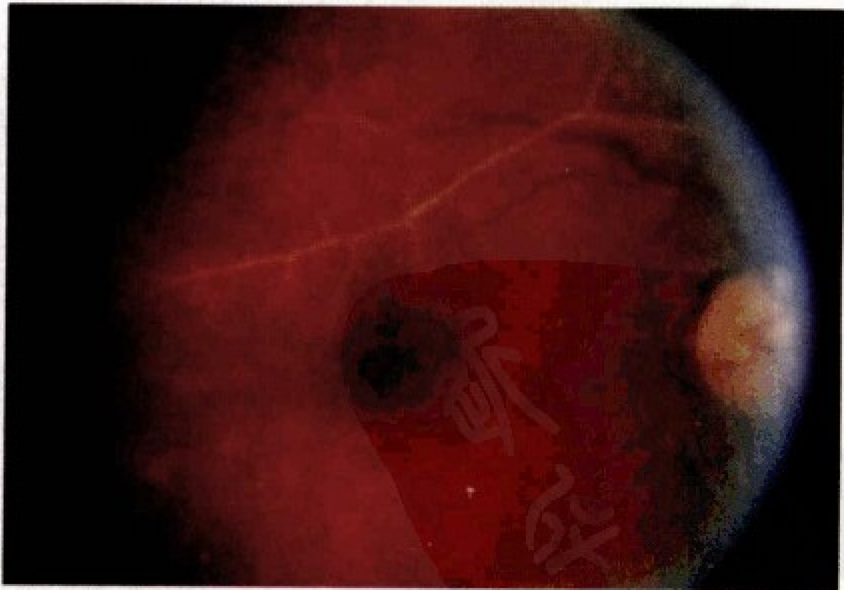


插图49（图12-52）

视网膜出血，可能在心导管介入治疗术后发生，症状可有可无，通常无临床症状。推测可能为血管栓塞所致。注：本例心导管术后患者中央凹下侧有两处椭圆形出血和一小片云雾状隆起。



A



B

插图50（图12-54）　图A 视网膜动脉粥样硬化

本例75岁高血压患者视网膜动脉上有明显的粥样硬化，增厚的血管壁白色线形外观，变细的血流则不能看到，小动脉与相应静脉相互交叉，静脉走行改变。该静脉变粗变黑更加纡曲，其血流受损。图B 暗视野下的银线样小动脉。

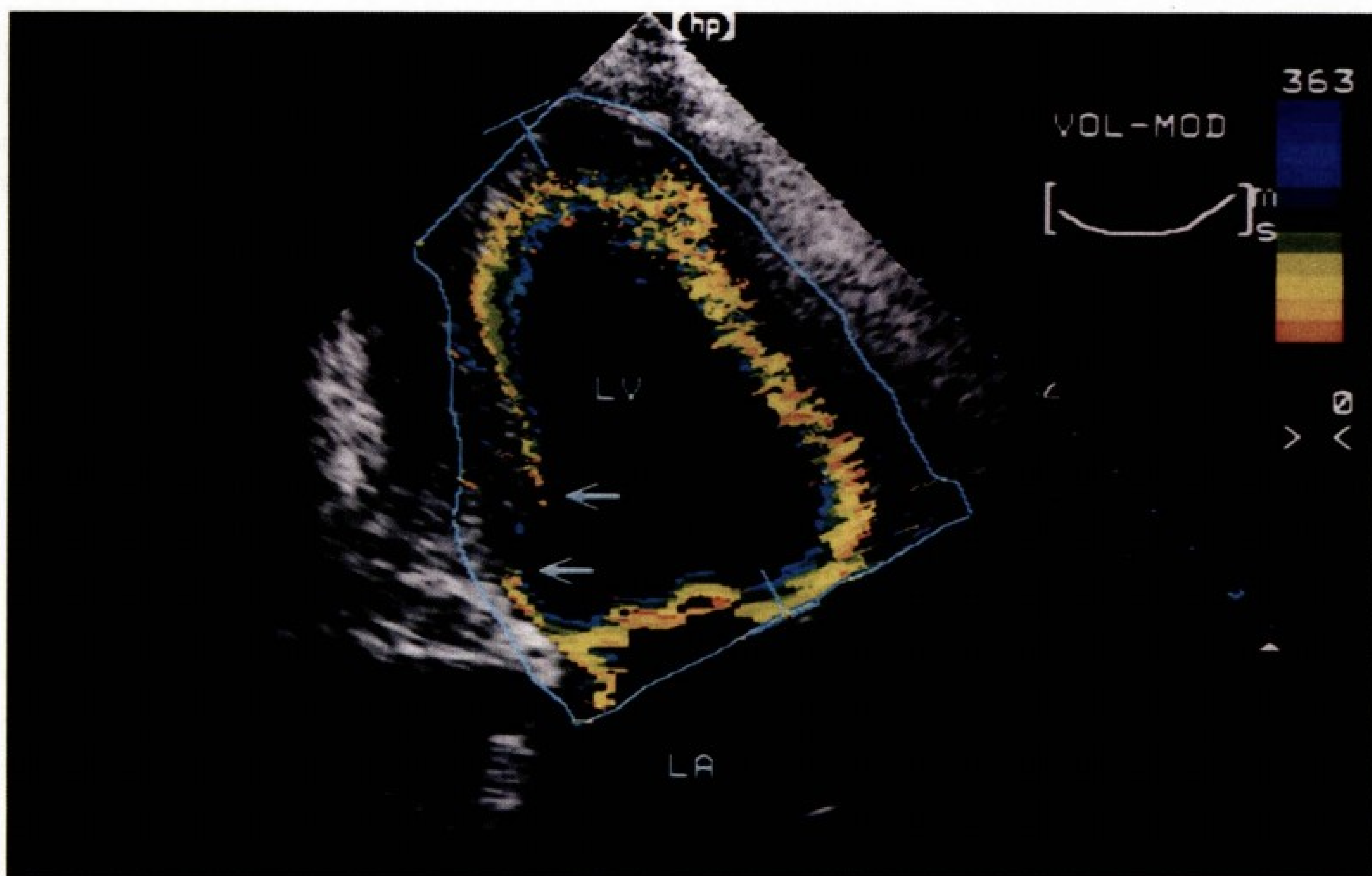


插图51（图15-23） **一心肌梗死患者的超声心动图**

箭头所指区域的心肌收缩幅度显著减弱。

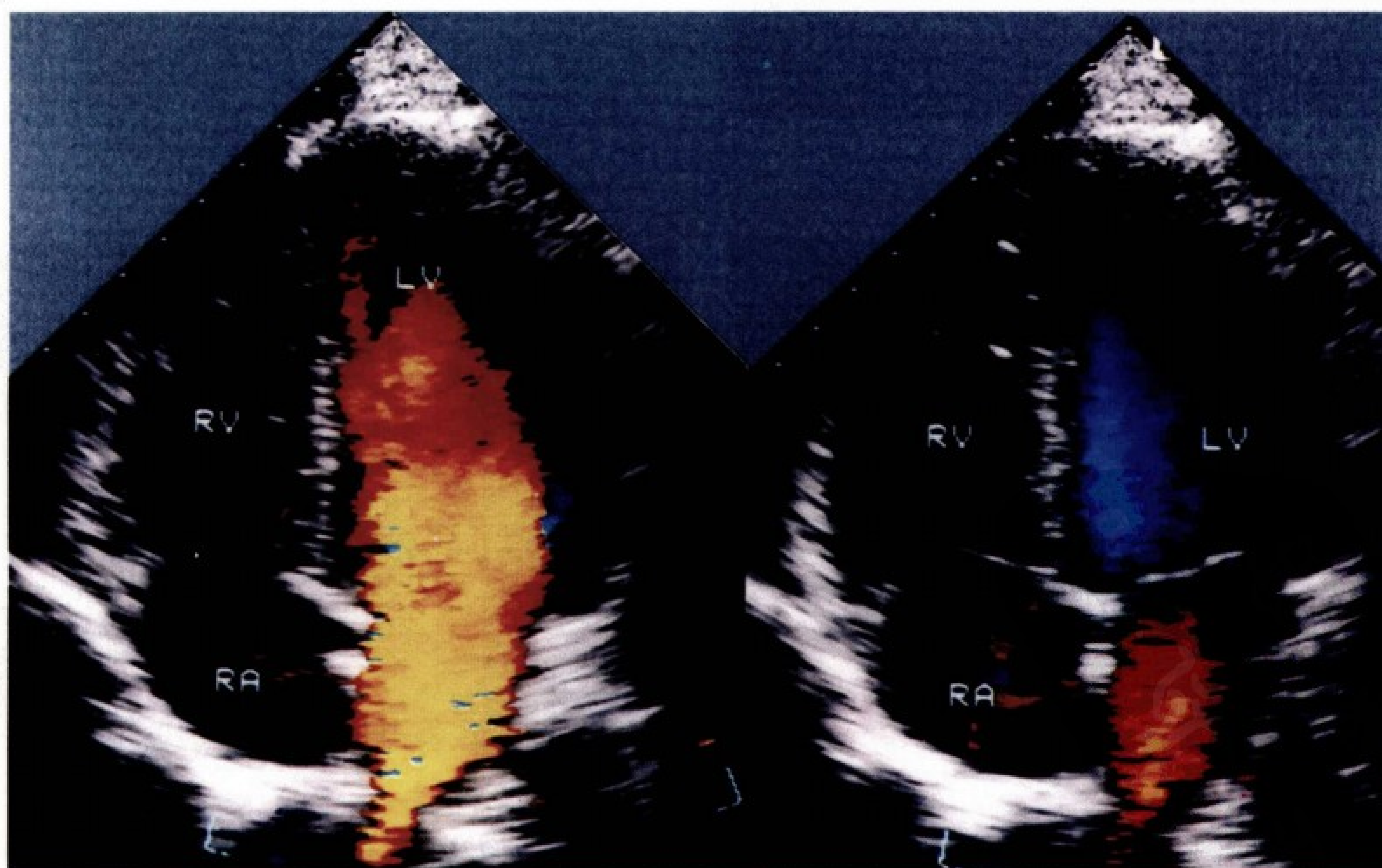


插图52（图15-30）**心脏收缩和舒张的彩色多普勒四腔图**

红色血流束为流向探头方向（舒张期），蓝色血流束为背离探头方向（收缩期）。LV 左心室，RV 右心室，RA 右心房。

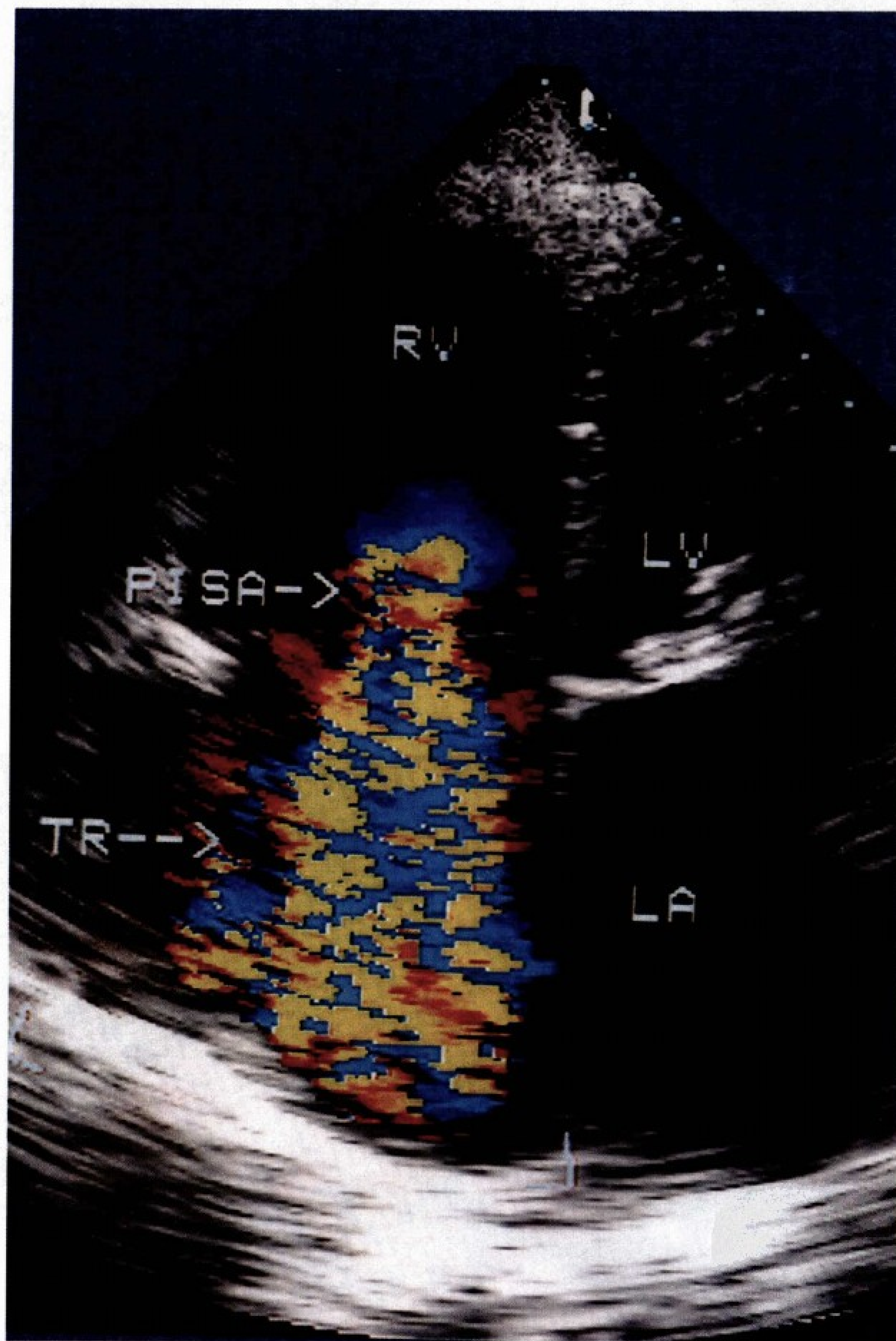


插图53（图15–31）　**严重的三尖瓣反流的四腔图，处于右房充血期**

PISA 近端表面速度，LV 左心室，RV 右心室，LA 左心房。

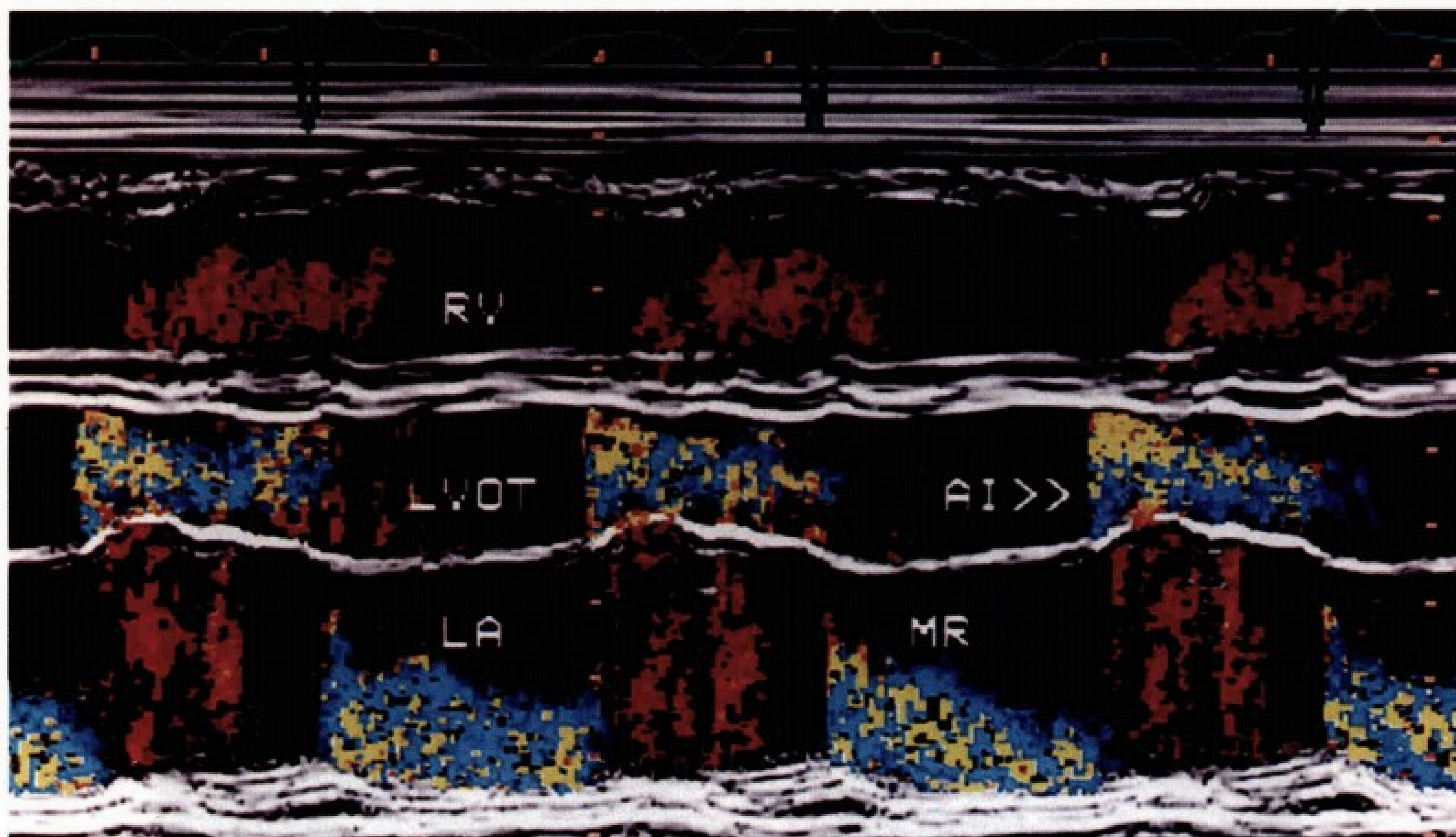


插图54（图15-32） **多普勒超声附加M型超声的彩色血流图**

探头置于胸骨旁。LVOT 左室流出道，LA 左心房，RV 右心室。图中可见主动脉瓣膜关闭不全（AI）和二尖瓣反流（MRJI）。

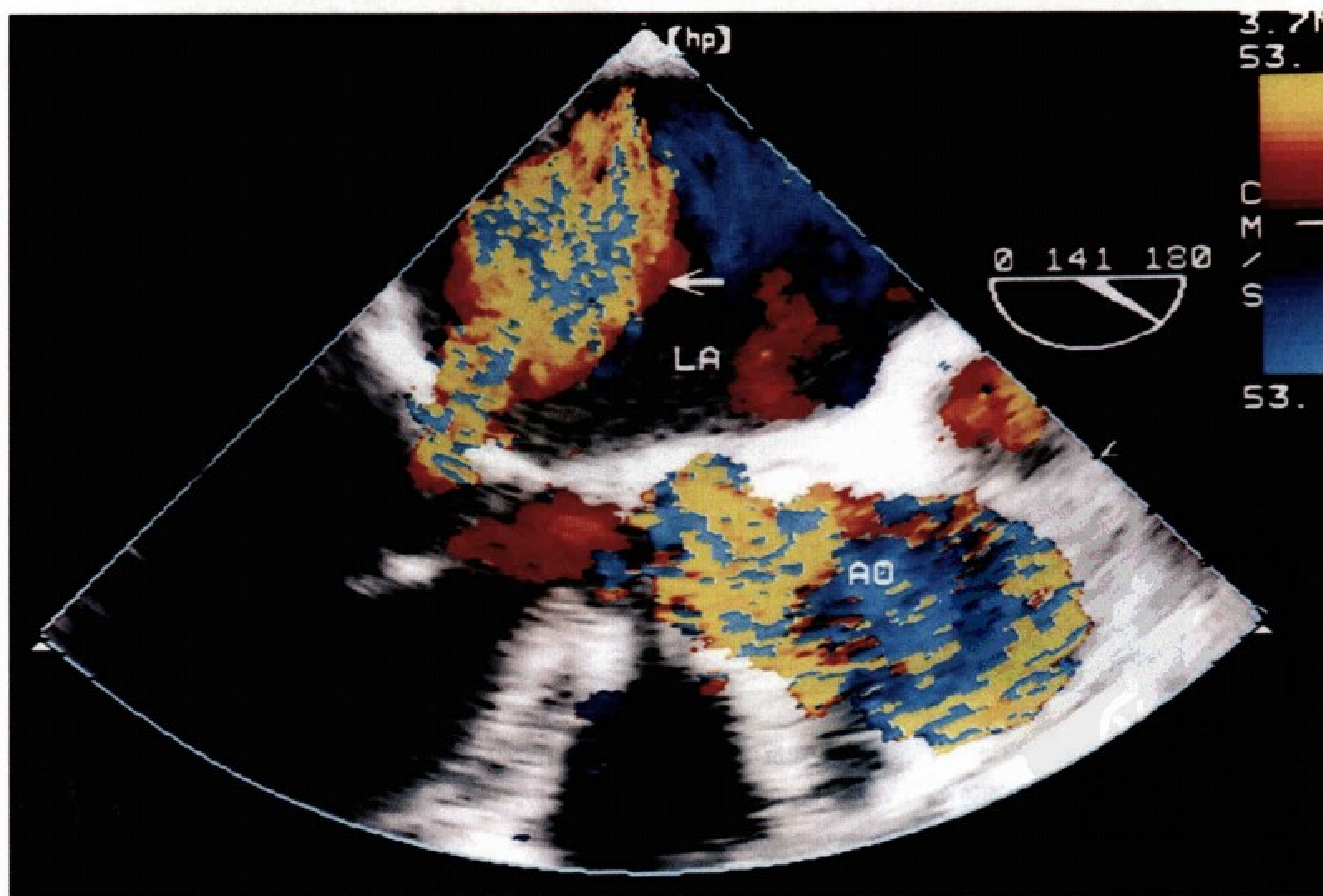


插图55（图15-49） **经食管超声所见二尖瓣反流（箭头所示）入左心房**

Ao 主动脉，LV 左心室。

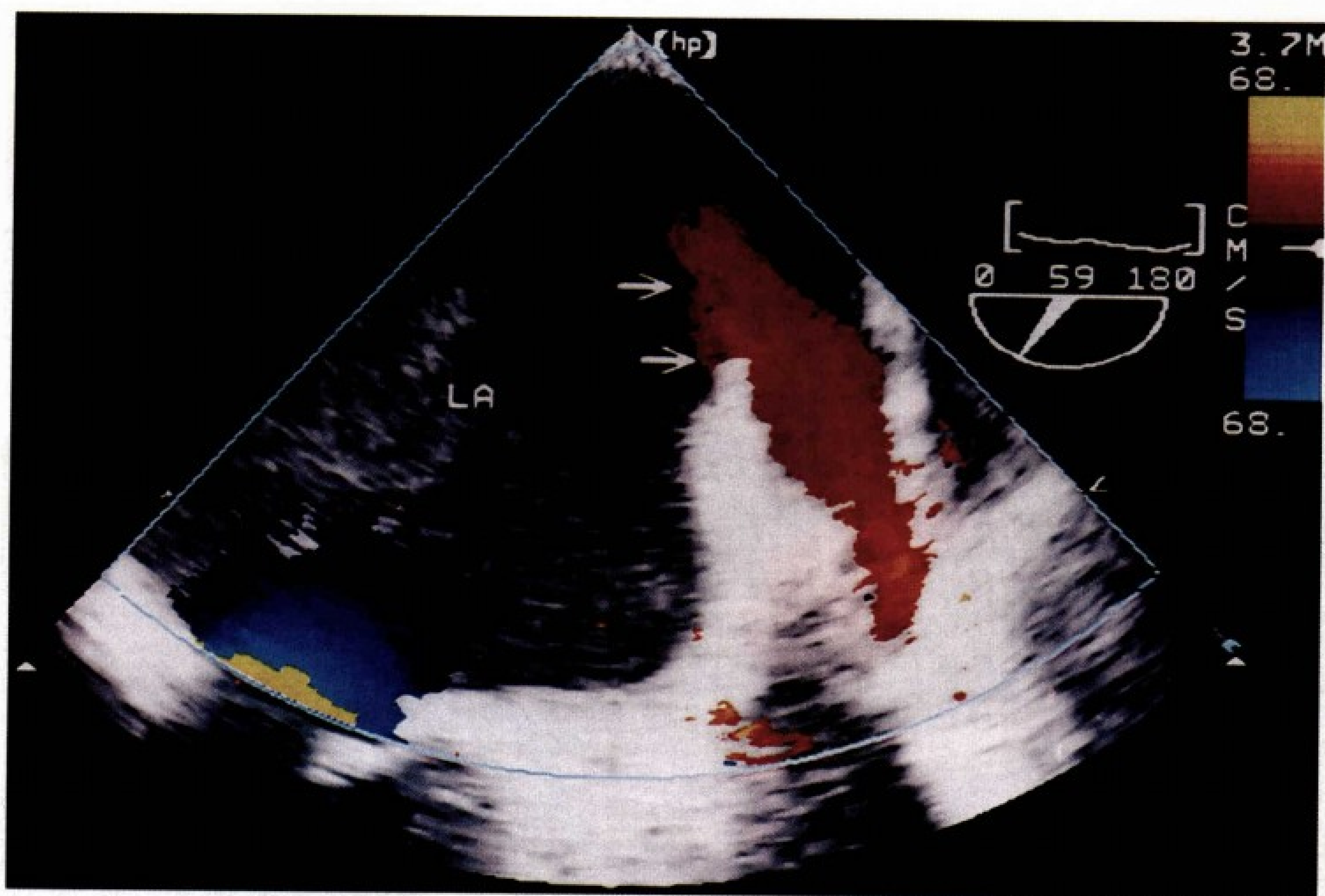


插图56（图15—50） **经食管超声心动图**

图示为舒张期肺静脉血流入左心房。

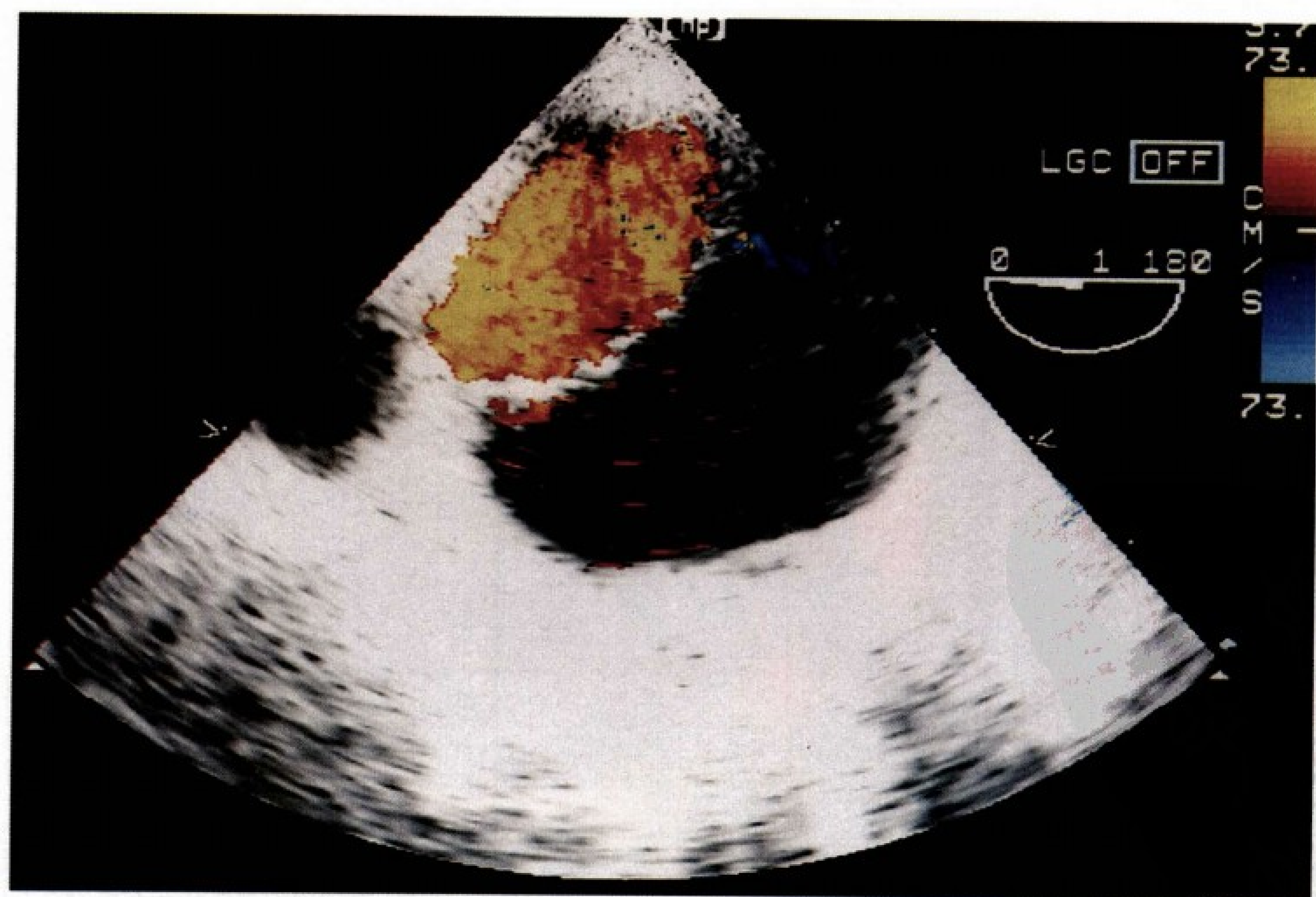
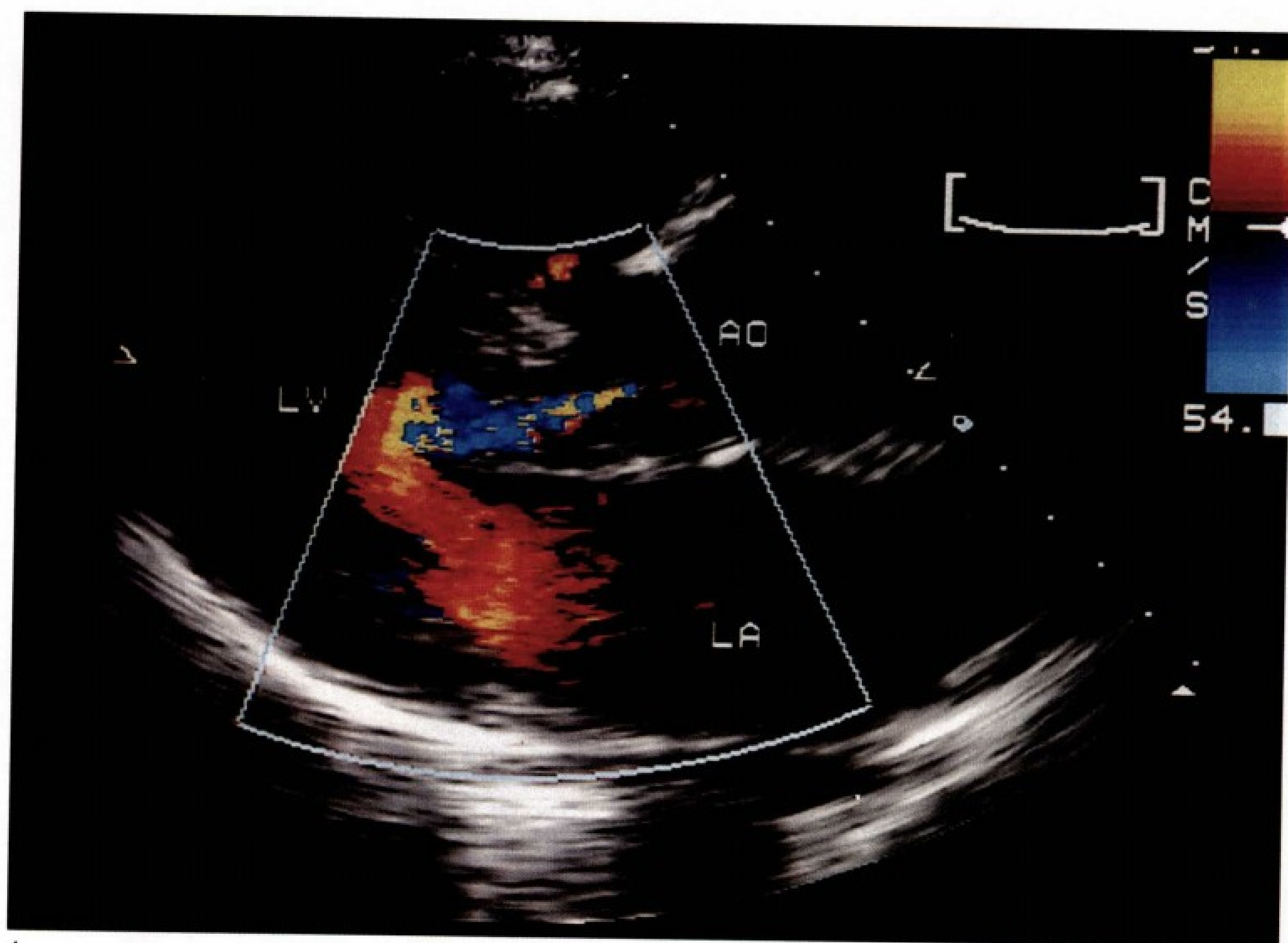
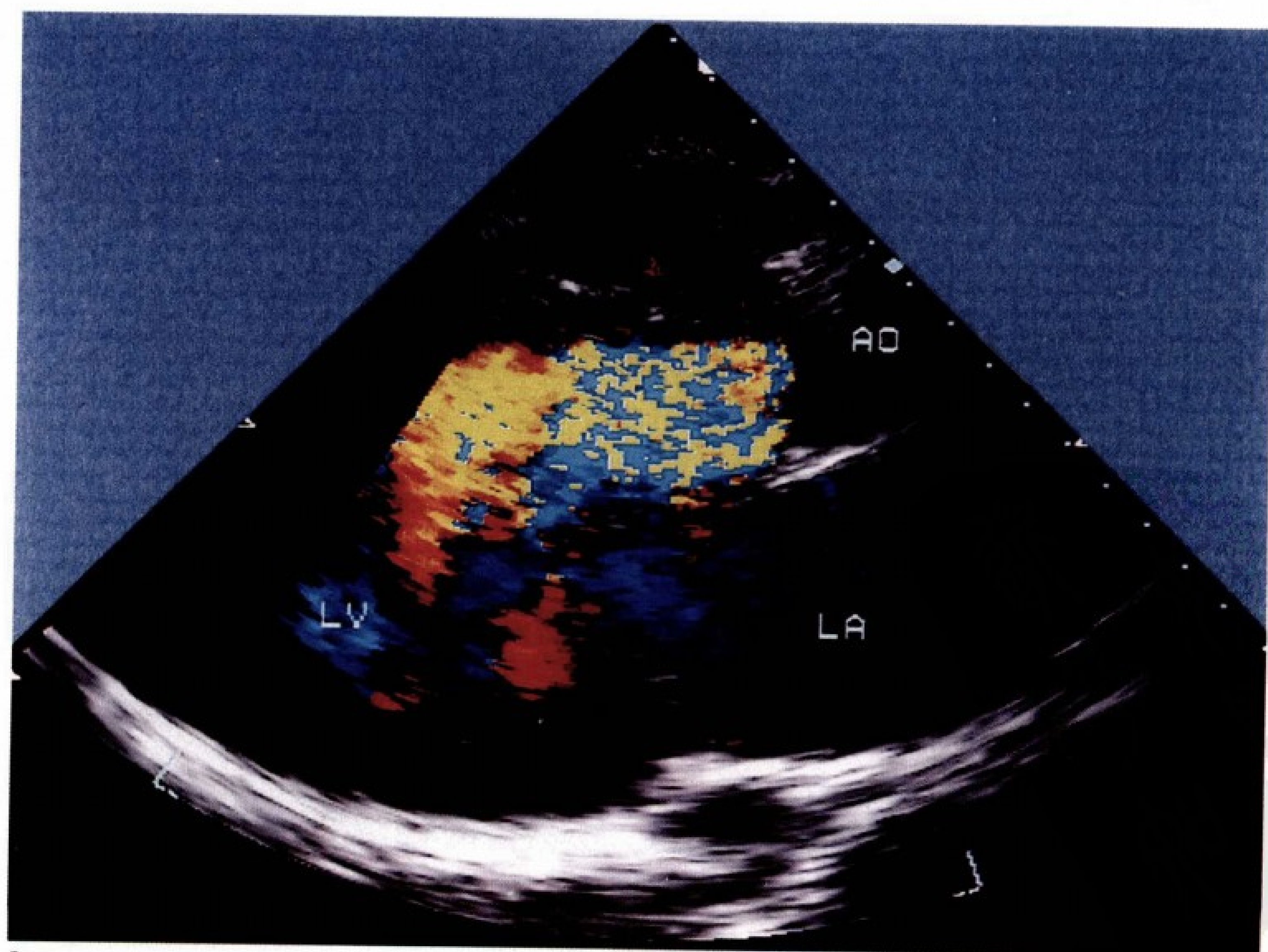


插图57（图15—51）

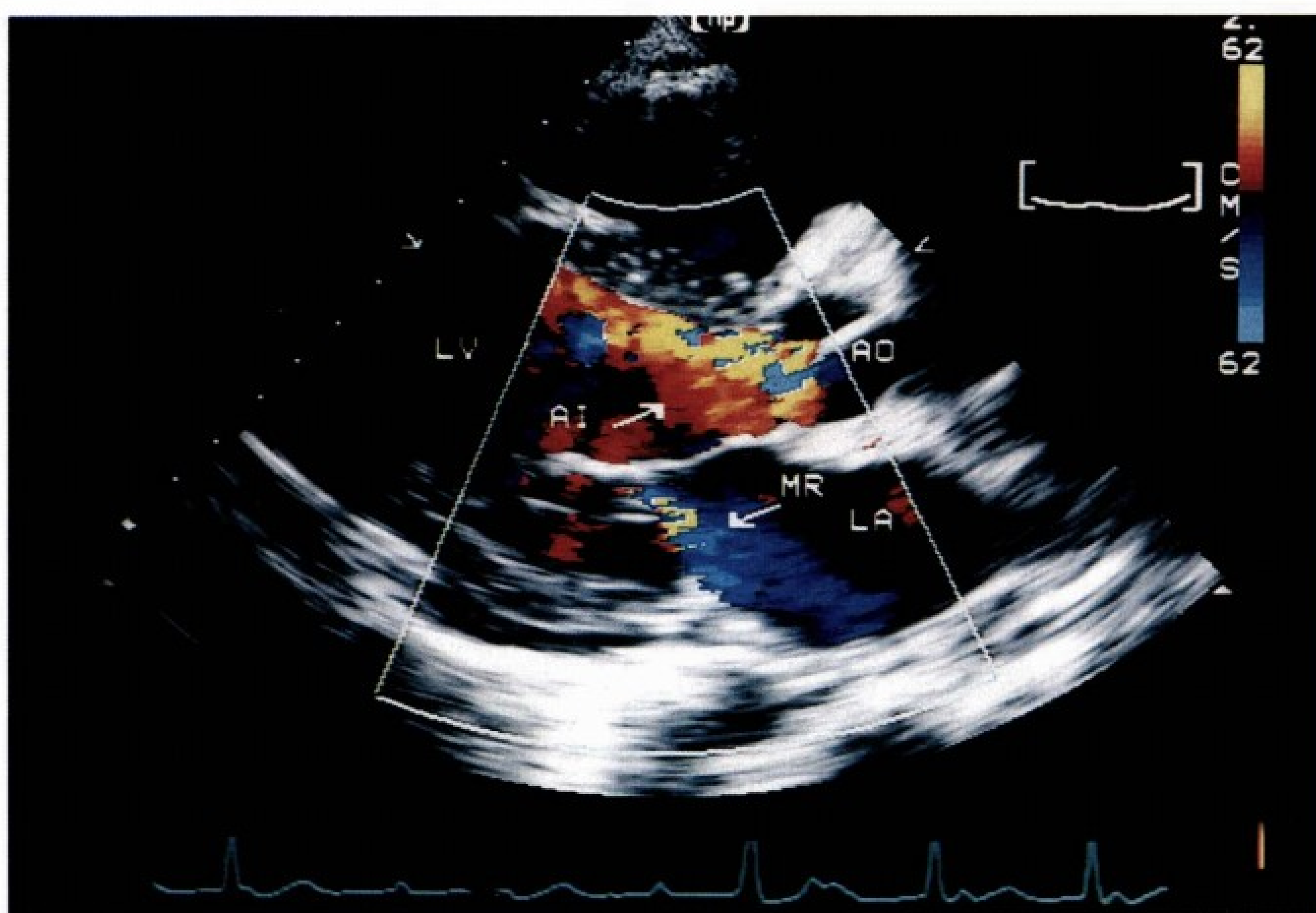
经食管超声描记的降主动脉横切面，呈橘红色的为真血管腔，假血管腔内通常无血流，呈蓝色的为真假管腔的交通支。



A



B



C

插图58（图15–64）

图A 胸骨旁长轴切面可见在左室流出道因主动脉瓣反流而呈现五彩色（提示为湍流），反流束细窄，提示中度反流。Ao 主动脉，LA 左心房，LV 左心室。图B 胸骨旁长轴切面的彩色多普勒血流图，主动脉瓣反流束（AR）的宽度与左室流出道相同，提示严重的主动脉反流，Ao 主动脉，LA 左心房，LV 左心室。图C 胸骨旁长轴切面的急性主动脉瓣大量反流，同时因左室舒张压增高出现舒张期二尖瓣反流。Ao 主动脉，LA 左心房。



插图59（图15–69） **经食管超声主动脉横切面**

真假管腔被下垂的内膜隔开（大箭头所示），两管腔的交通如图示（小箭头所指）。

插图60（图15-70） **经食管超声描记的室壁瘤破裂**

上图为右冠状窦局限性动脉瘤扩张，外形像‘风向标’，下图为彩色多普勒超声显示的从主动脉至右心室的高速血流束，静脉内注入适量生理盐水以增强右心功能。

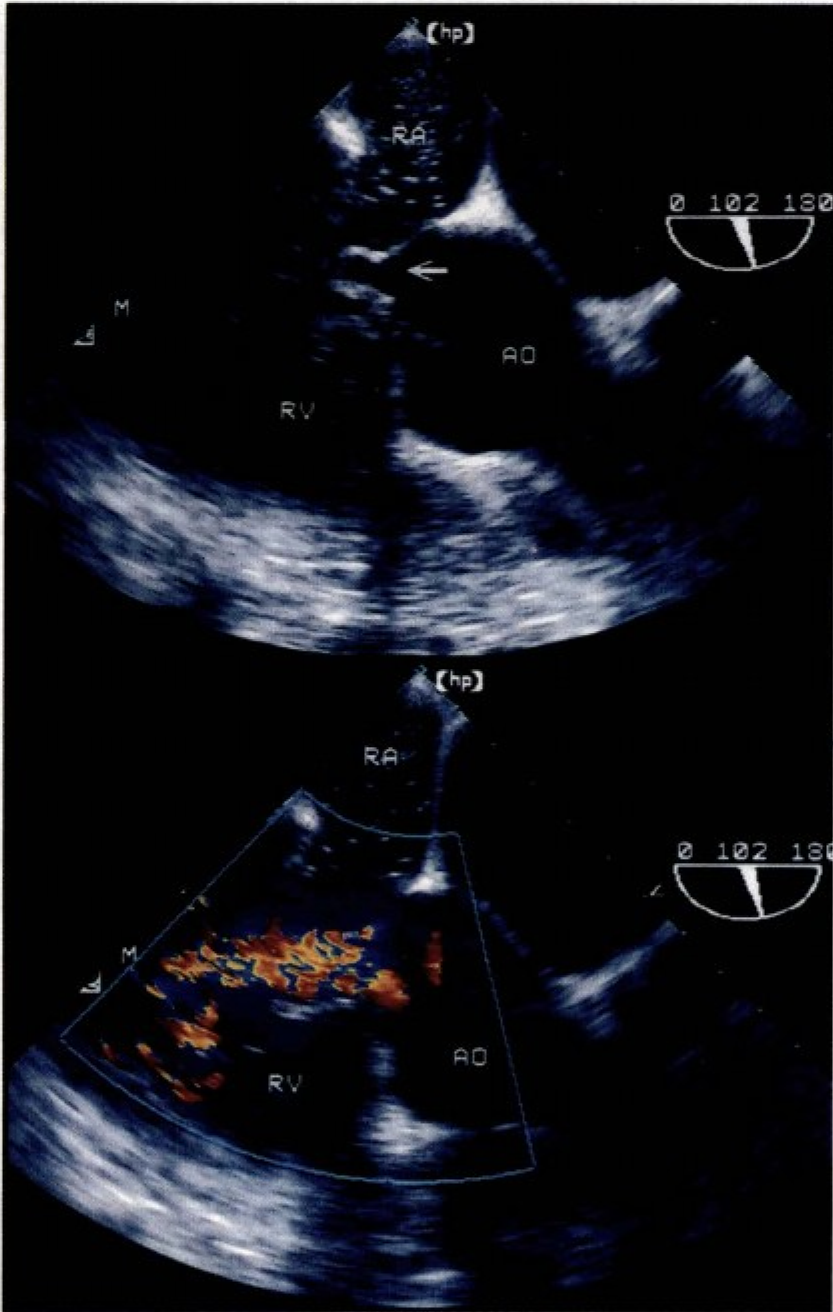
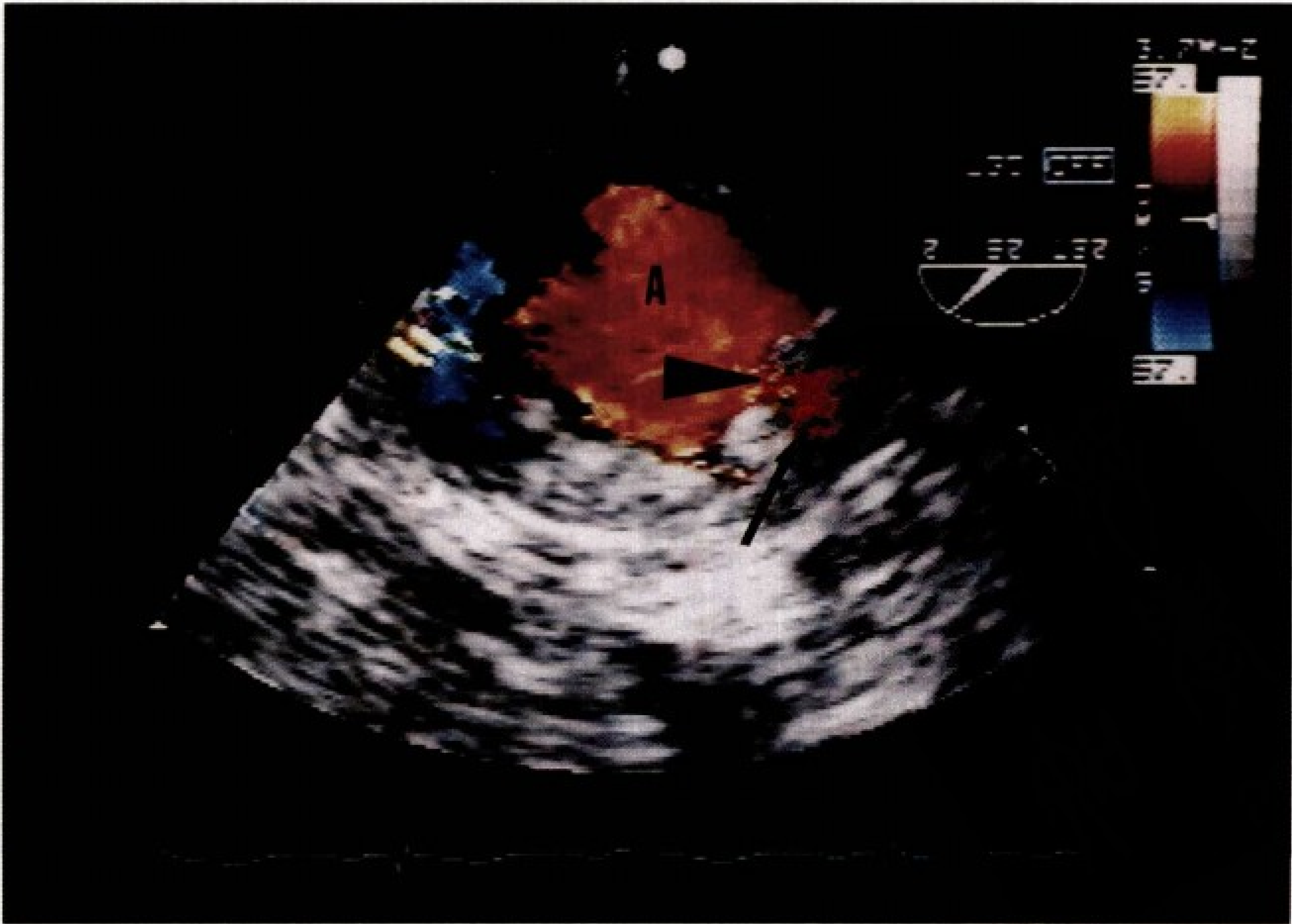


插图61（图15-71）

经食管超声描记的降主动脉（A）穿透性溃疡，大箭头所指为溃疡口，小箭头所指为动脉瘤内血流束。



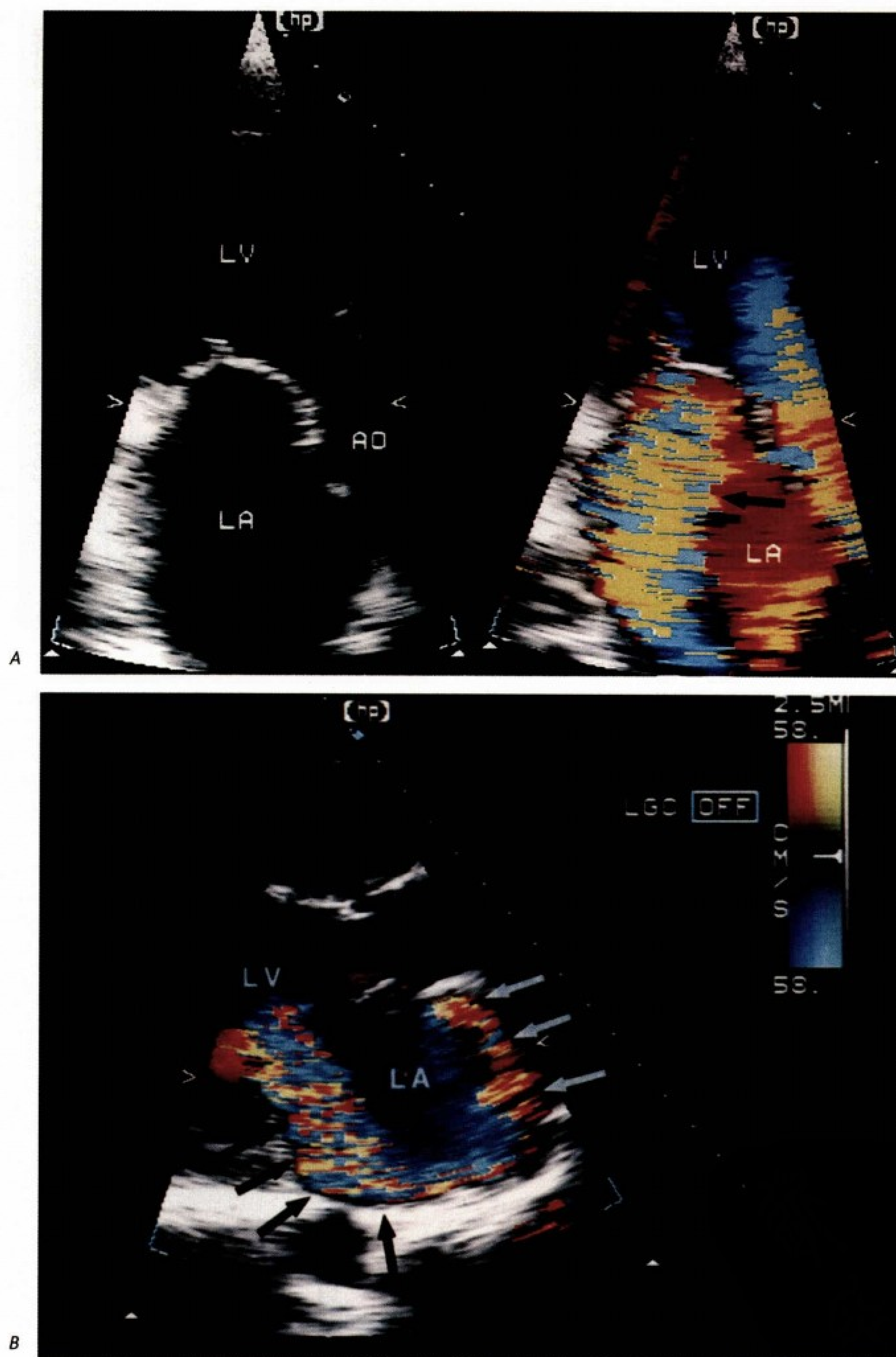


插图62 (图15-77)

图A 二尖瓣反流。左：心尖切面三腔图，右：同一切面的多普勒显像，可见一大束二尖瓣反流束（箭头所指）。Ao 主动脉，LA 左心房，LV 左心室 。图B 一血管造影患者胸骨旁长轴切面证实有大量二尖瓣反流。本例彩色多普勒血流束呈向后离心性喷射（黑色箭头所示），喷射状血流冲击左心房壁并从各个方向包裹主动脉根部。LV 左心室。

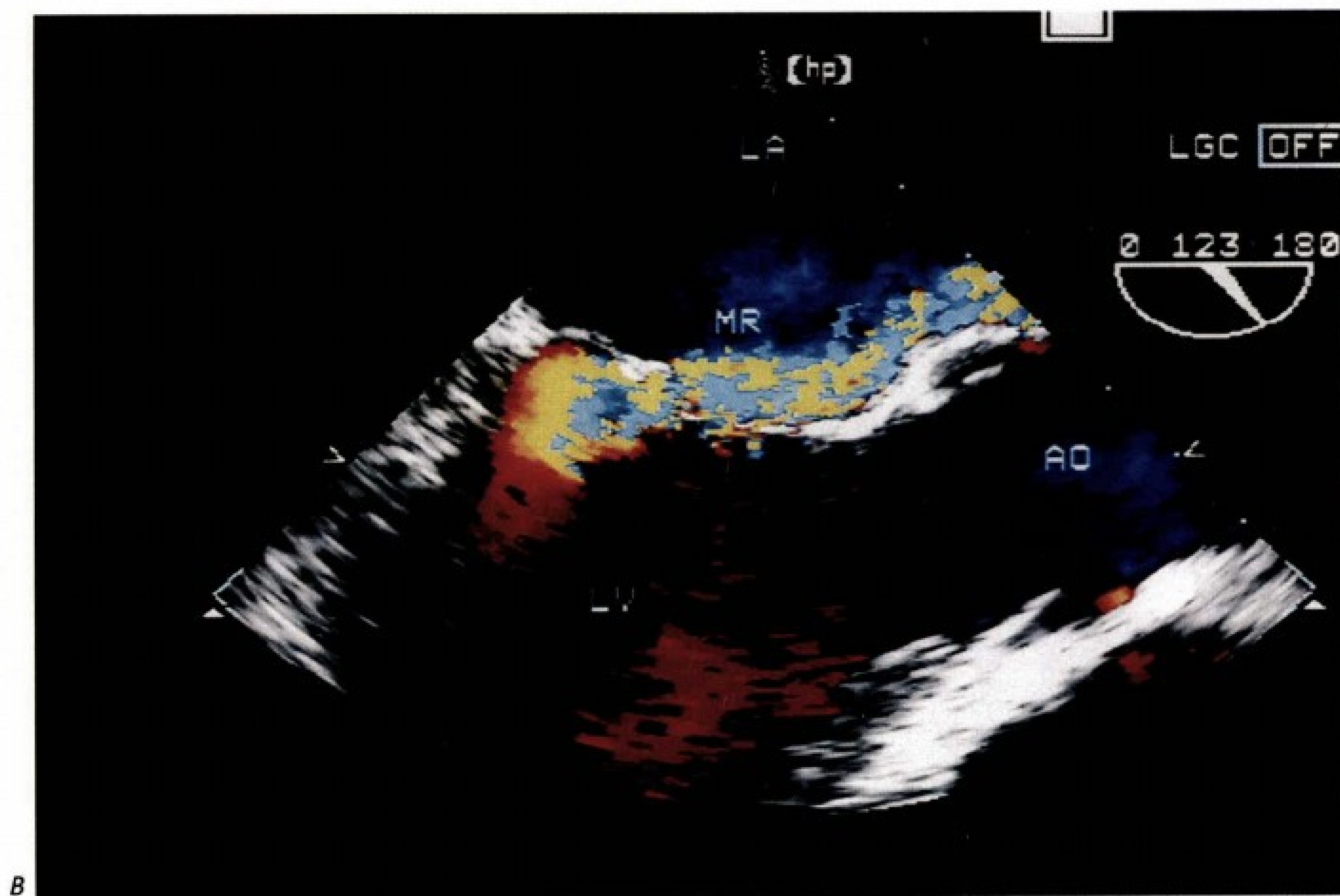


插图63（图15–78） **继发二尖瓣膜后叶粘连的严重二尖瓣反流患者的经食管超声图**

图A 可见明显的二尖瓣异常粘连与脱垂，图B 彩色多普勒显示一向前方朝向主动脉根部的离心性二尖瓣反流束。LA 左心房，LV 左心室。

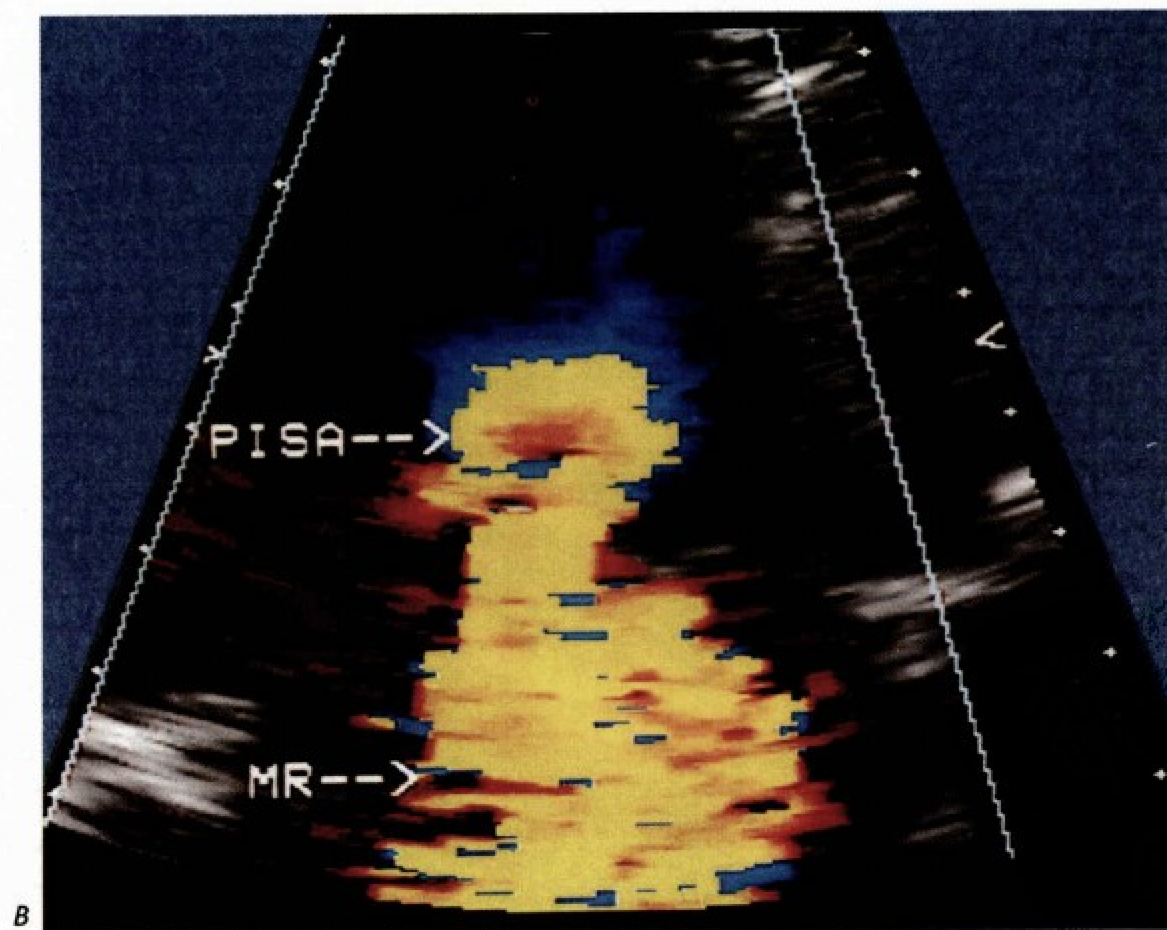


插图64（图15–80）

图A 近等速度表面区（PISA）。Q 流量，FCR 血流会聚区，r 等速度半球半径，Vr 从裂孔到等速度半球半径的流速（在彩色多普勒血流显像显示反流孔近侧血流束显像基础上，二尖瓣反流定量检测的新方法）。图B 二尖瓣反流放大图（心尖四腔切面），彩色多普勒血流束在二尖瓣周边聚集。

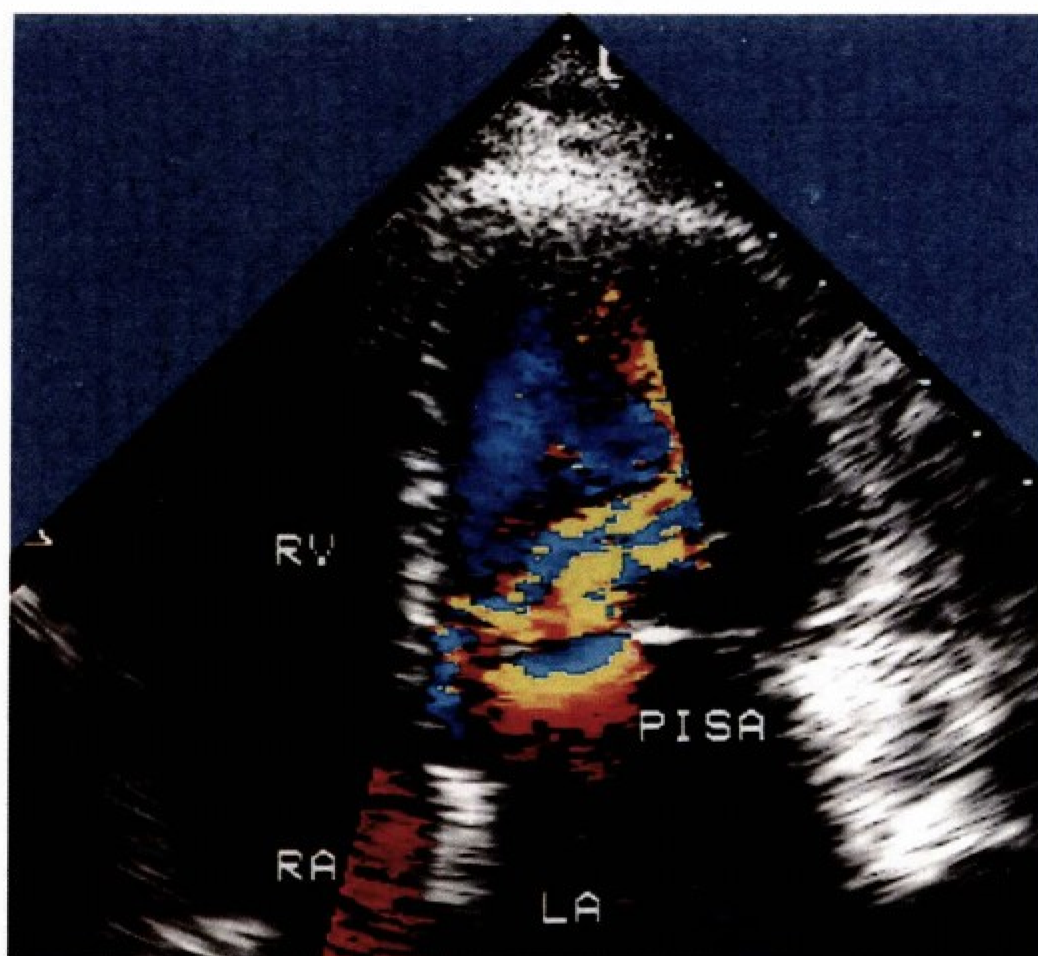


插图65（图15–81）**二尖瓣狭窄心尖部四腔切面**

二尖瓣区域的五彩血流像提示为舒张期二尖瓣膜附近血流。LA 左心房，LV 左心室。RA 右心房，RV 右心室。

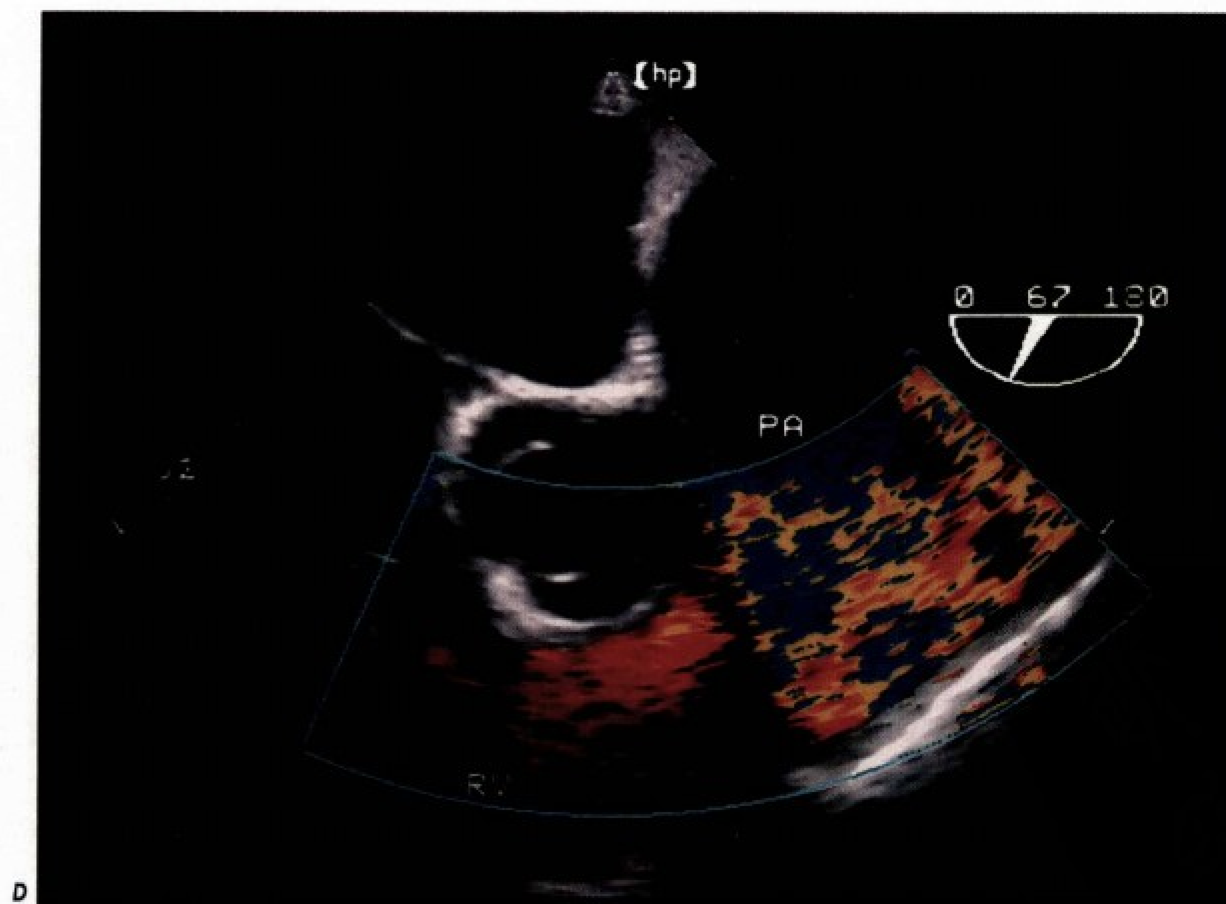
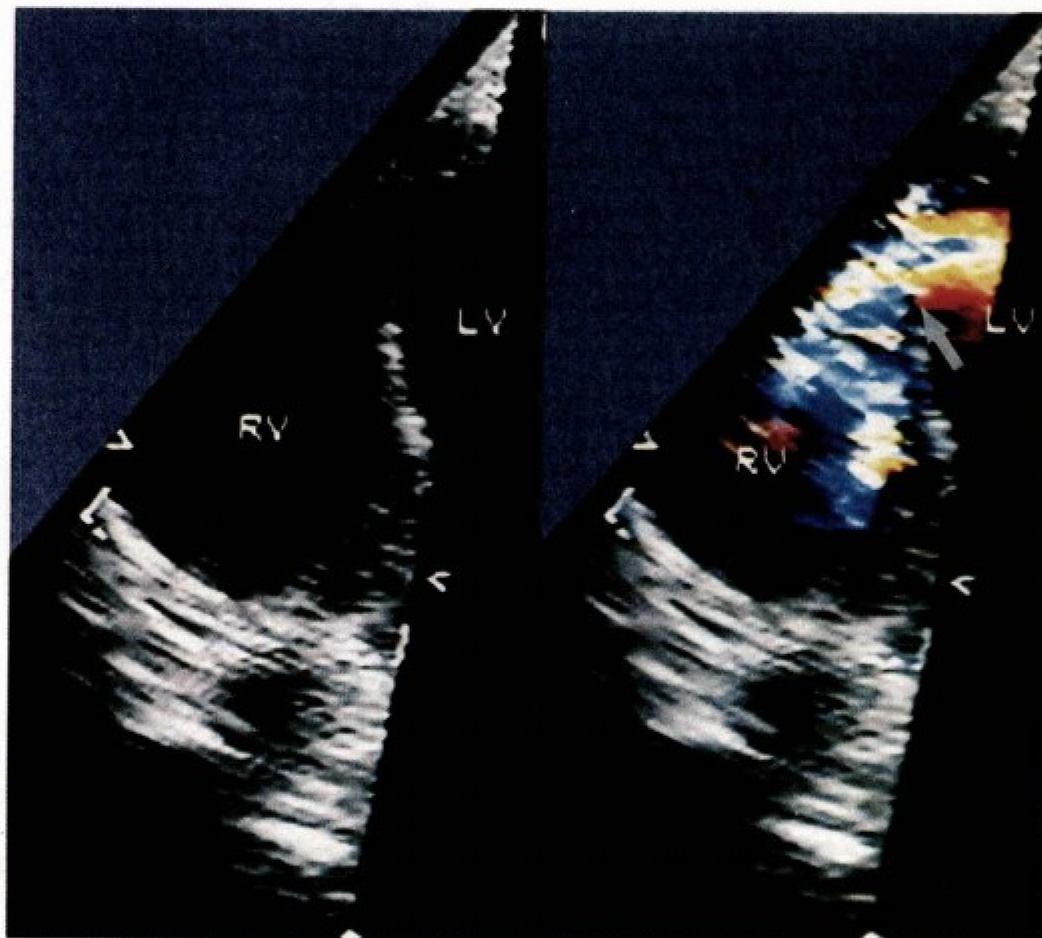


插图66（图15–85）

图A 肺动脉狭窄。肺动脉瓣膜增厚回声增强，收缩期不能完全打开（箭头所示）。RA 右心房，LA 左心房，AO 主动脉，PA 肺动脉，RV 右心室。图B 多普勒检查显示血流在肺动脉瓣口处流速增快（4m/s）。图C 肺动脉狭窄的食道超声显像，收缩期瓣膜呈穹隆样（箭头所指）。图D 经食管彩色多普勒提示肺动脉主干内的高速湍流。

插图67（图15–102）

室间隔破裂心尖二维超声四腔图（左），室间隔周边没有完全可见。彩色多普勒可见右心室（RV）内的高速五彩血流束，另外左室（LV）破裂壁一侧（箭头所示）血流。



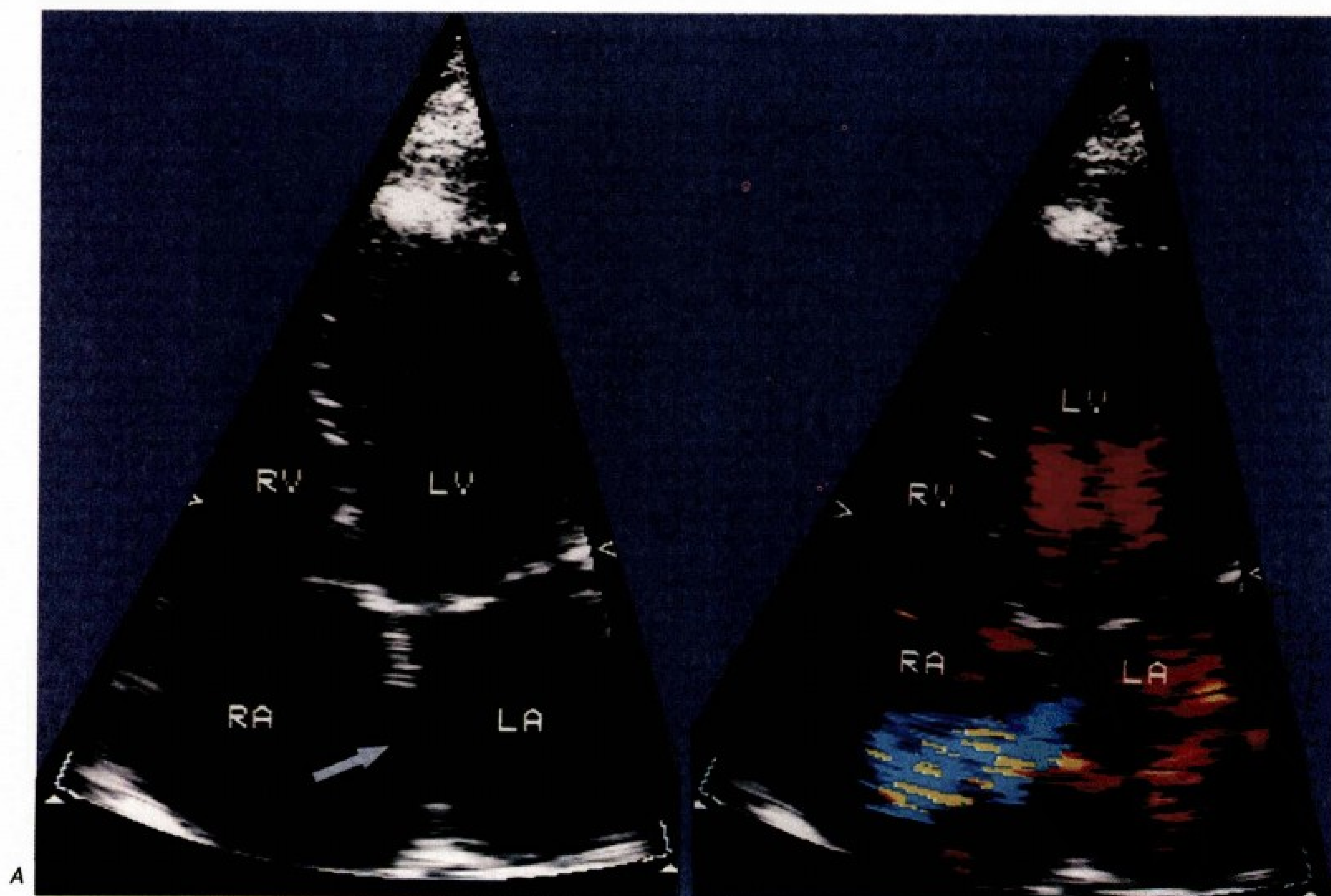


插图68（图15–110）

图A 房间隔缺损（ASD）的心脏四腔切面、房间隔中部缺损清晰可见（箭头所示），图B 一患者房间隔大部分缺损（伴有室间隔小缺损）的心脏四腔切面。RA 右心房，LA 左心房，RV ，右心室，LV 左心室。

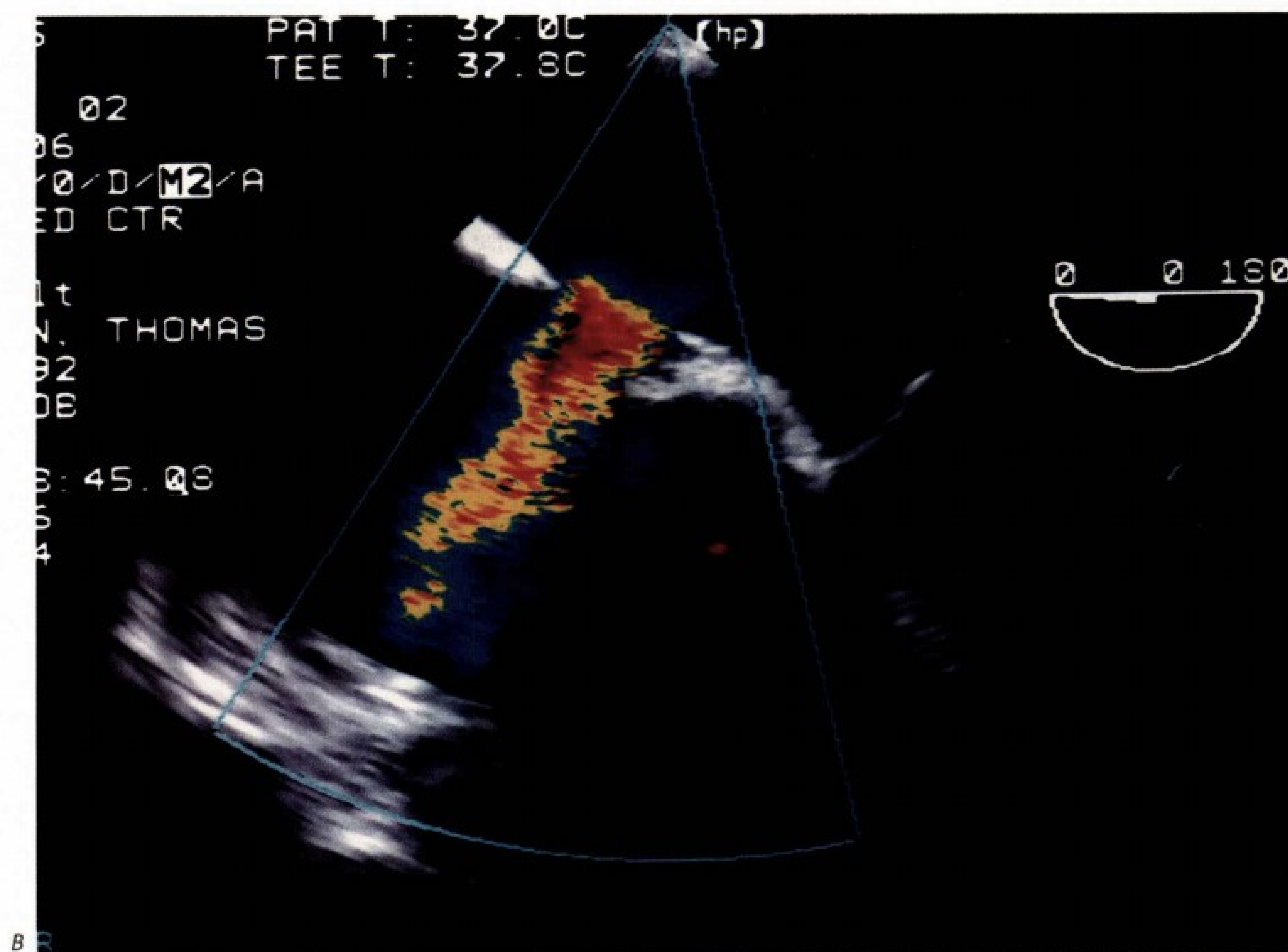


插图69（图15–111）

图A 静脉窦房间隔缺损（ASD）的经食管超声长轴切面。缺损位于房间隔上部。RA 右心房，LA 左心房，ASD 房间隔缺损，PA 肺动脉。图B 经食管超声描记的房间隔缺损口，彩色多普勒血流图可精确测量缺损大小。

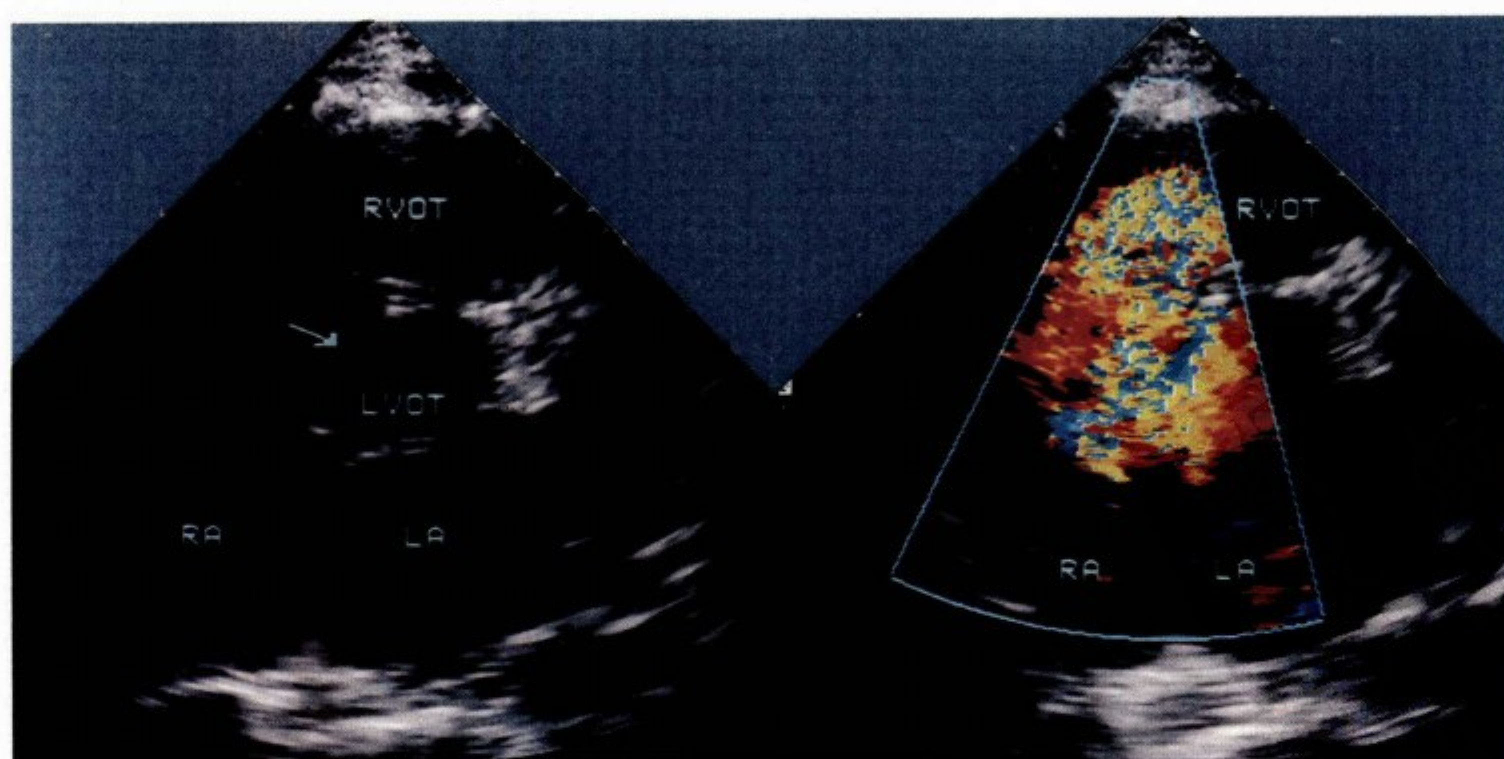
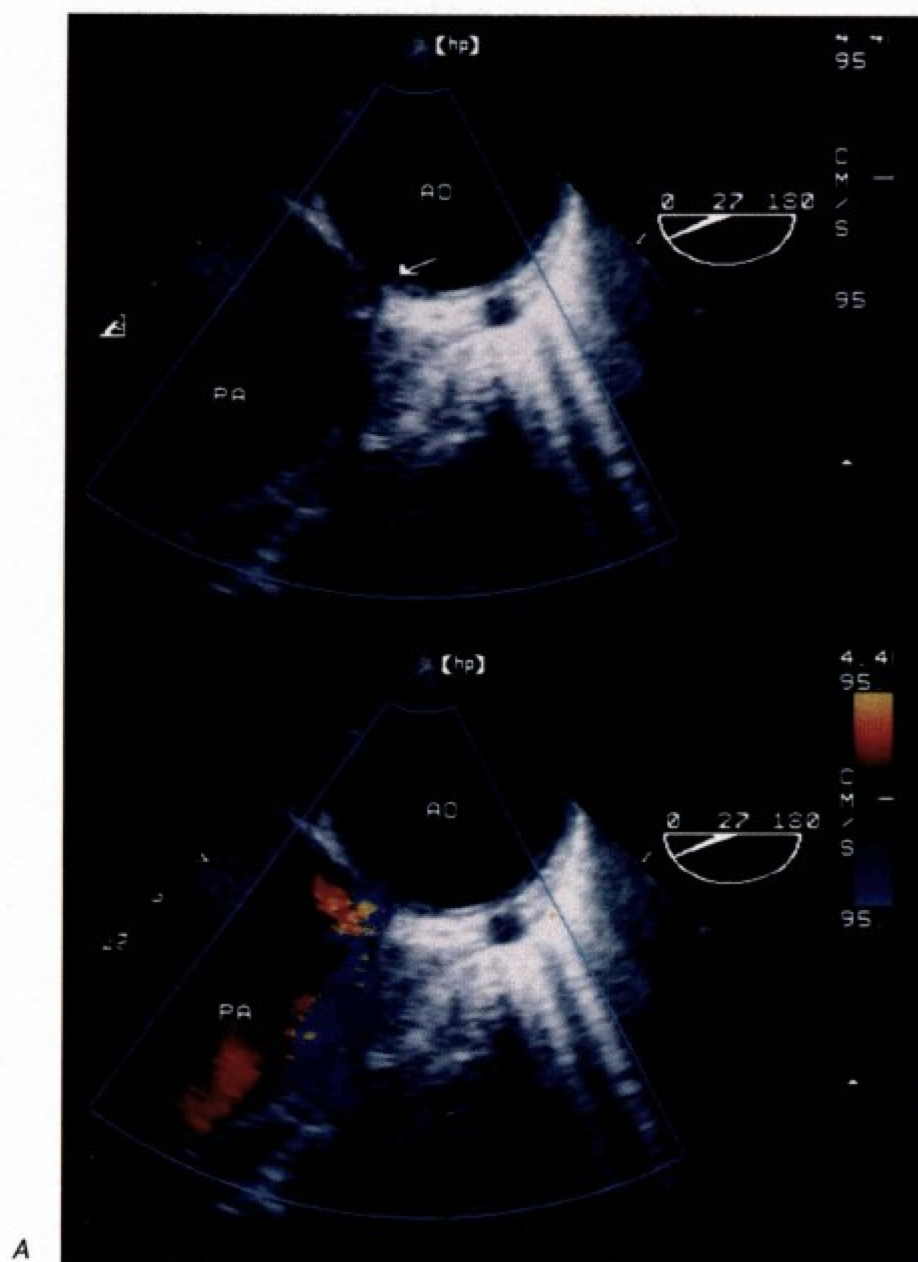
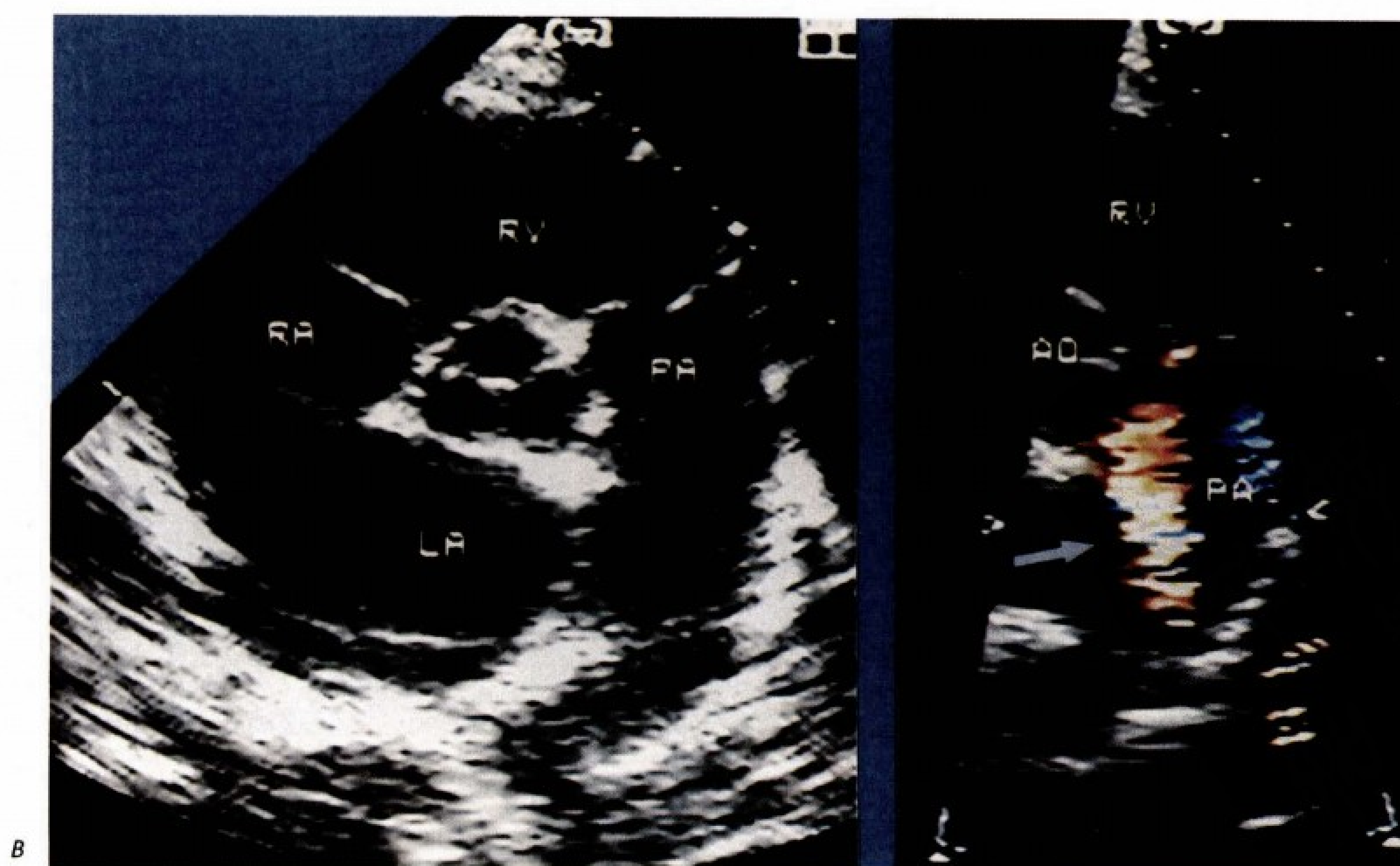


插图70（图15–114） **胸骨旁短轴切面所示室间隔膜部大的缺损**（VSD）（箭头所示）

右图为彩色多普勒显像，右图可见收缩期大量湍流彩色血流束通过室间隔缺损。RVOT 右室流出道，RA 右心房，LA 左心房，LVOT 左室流出道。



A



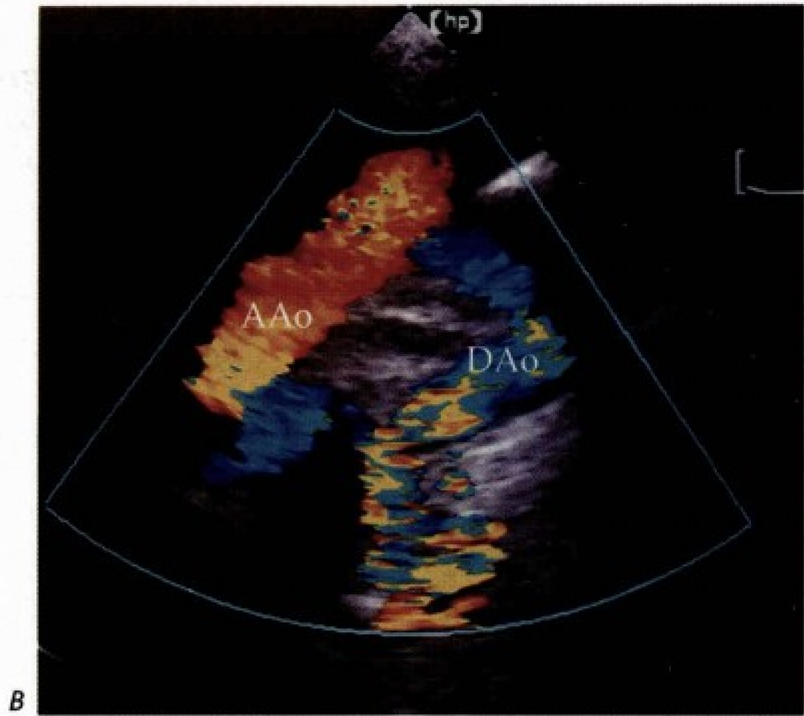
B

插图71 (图15–115)

图A 动脉导管未闭（PDA）的经食管超声图，上图箭头所指为主动脉（AO）和肺动脉（PA）的交通，下面的彩色多普勒血流图证实了交通存在。图B 主动瓣水平的经胸骨旁短轴切面， 左图示肺动脉存在一定程度的扩张， 右图示动脉导管未闭及舒张期肺动脉内的血流束。RV 右心室，RA 右心房，AO 主动脉。

插图72（图15–121）

图A 主动脉缩窄症的降主动脉连续多普勒。E峰收缩速度3.7 m/s，舒张期有持续血流，提示严重缩窄。图B 主动脉缩窄胸骨上显像。降主动脉（DAo）局部狭窄，纡曲，缩窄处显示湍流束。



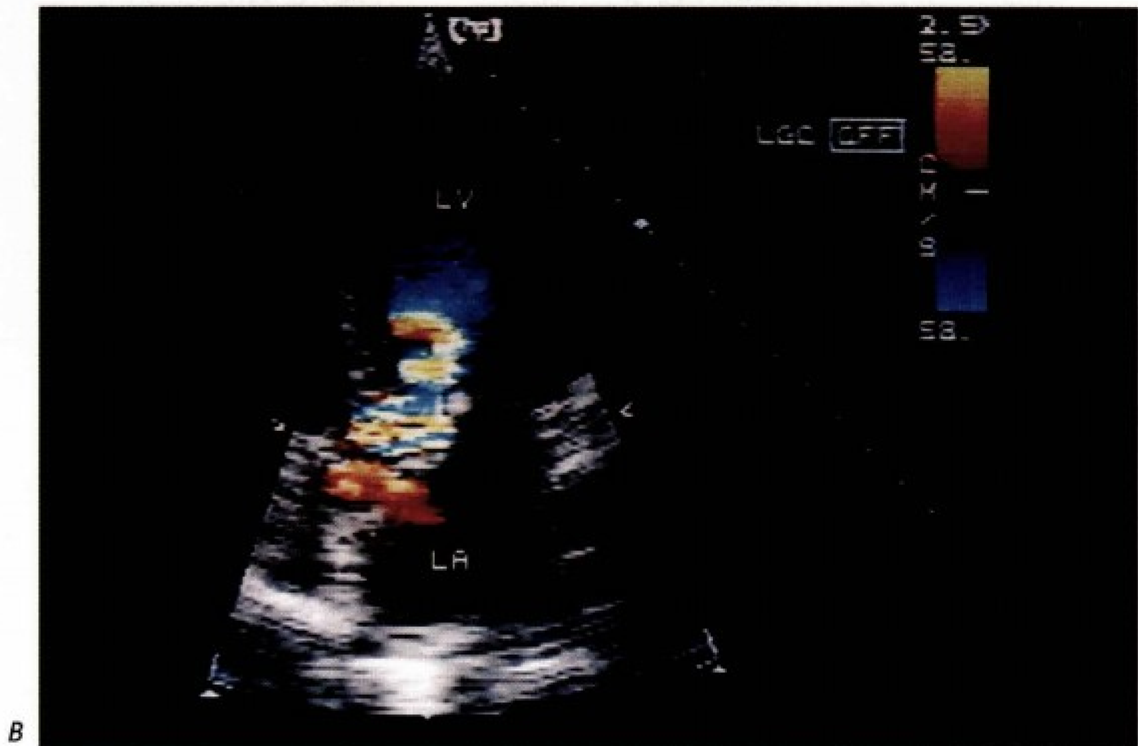


插图73（图15–122）　**主动脉瓣上，瓣下狭窄**

图A 不连续性主动脉瓣下狭窄，左室流出道内的肌纤维脊（箭头所示），LV 左心室，LA 左心房，A 主动脉根部。图B 彩色多普勒三腔切面显示不连续性主动脉瓣下血流。LV 左心室，LA 左心室。图C 不连续性主动脉瓣下狭窄经食管超声显像，可见左室流出道内的纤维脊。图D 经食管彩色多普勒，主动脉瓣膜下狭窄伴轻度关闭不全。图E 主动脉瓣膜上狭窄的经食管超声，纤维脊延伸到动脉腔内的血管窦上。

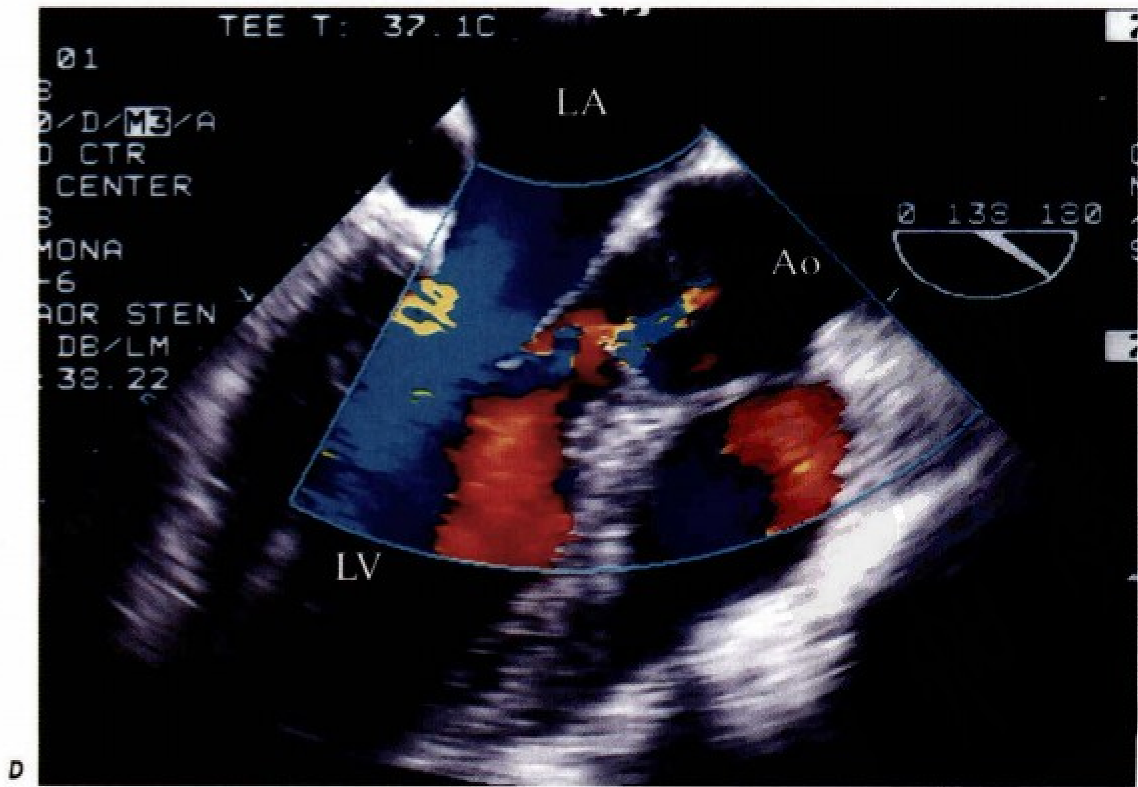




插图74（图15–141）

图A 室间隔（箭头所示）经胸短轴切面。LV 左心室，RV 右心室。图B 左前降支远端血流的多普勒脉冲波追踪光谱。

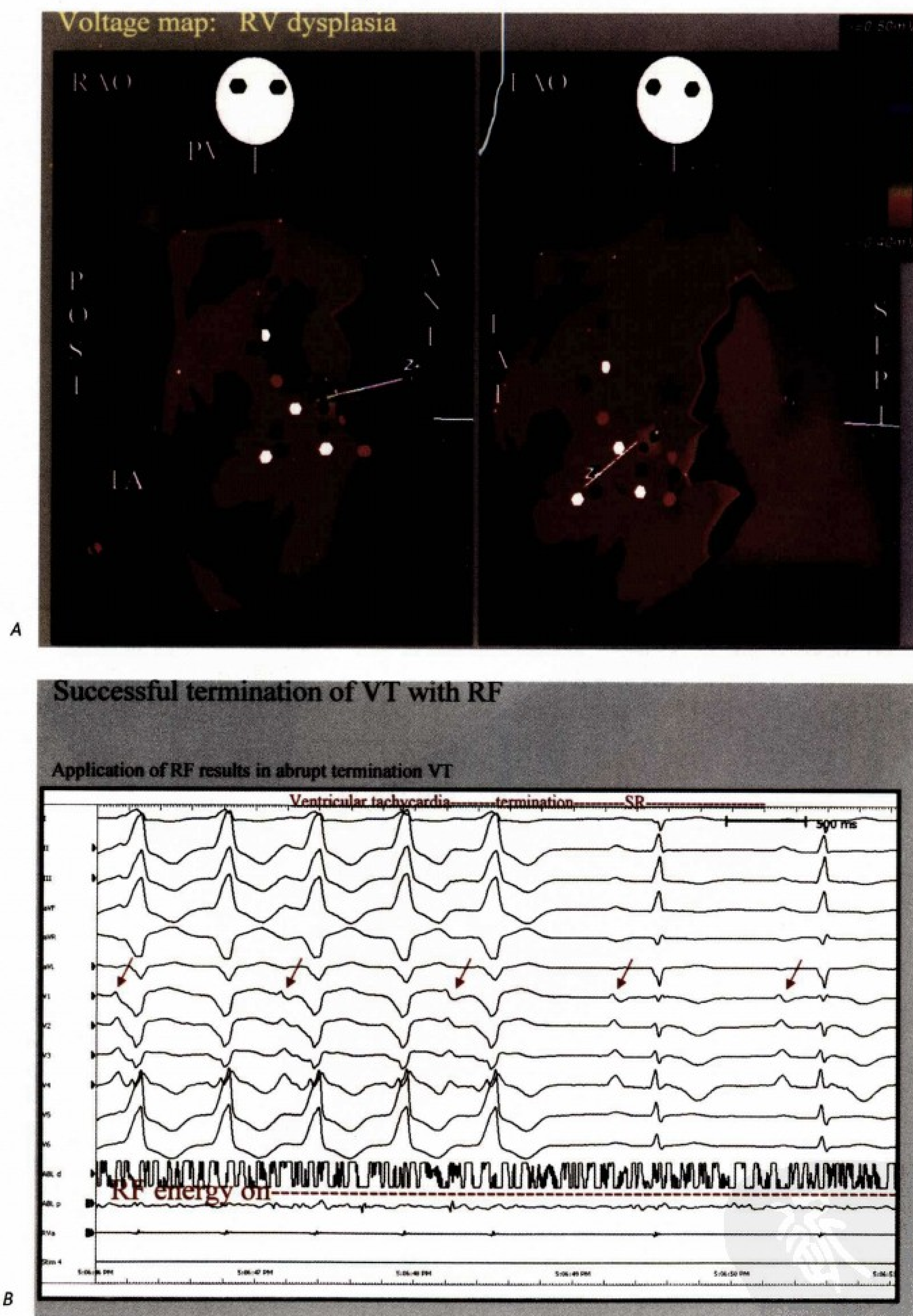


插图75 (图31-5)　**图A 应用三维心电生理标测系统获得右心室电压图**

红色和灰色区域代表瘢痕（低电压）紫色区域代表正常组织（振幅>0.5mv）。右前斜位和左前斜位投照所示游离壁存在一大范围瘢痕，延伸至基地部和右心室腔中部。TA 三尖瓣环，Post 后，Ant 前，Lat 侧，Sept 间隔。蓝色星形代表室性心动过速（VT）环路易损峡部，及应用射频消融术终止室性心动过速的部位（B）。

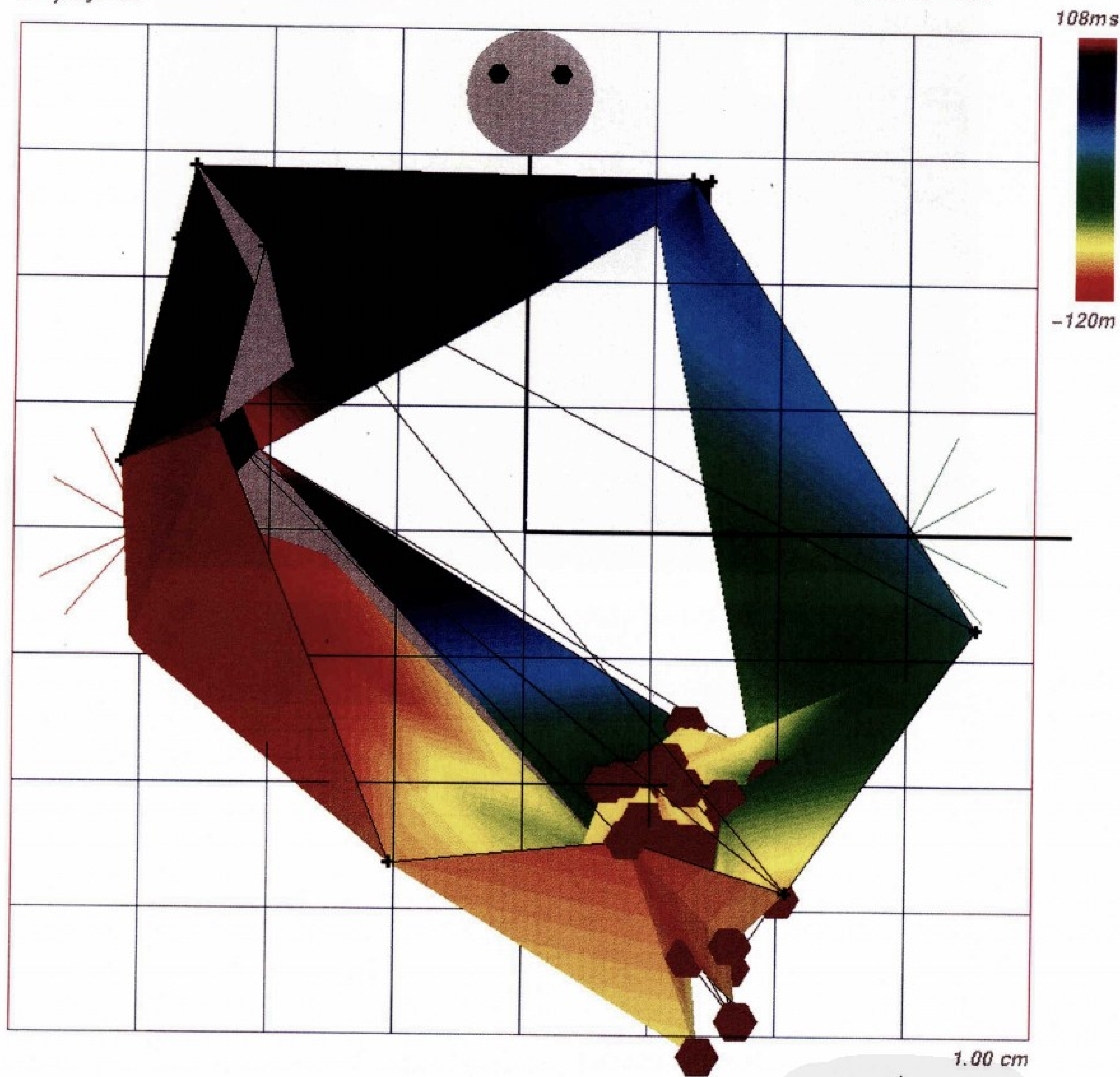


插图76（图34-3） **利用CARTO系统对典型的下腔静脉—三尖瓣环狭部引起房扑的右心房进行标测**

红色显示比参考时间（冠状窦近端记录的时间）提前的过早激动，蓝色与紫色代表后激动区域，灰色区域是较早激动与较后激动的重叠区，是心动过速折返的特征。棕色六边形是峡部行射频消融后的瘢痕部位。RA 右心房。

插图77（图34-4）　Ensite 3000系统标测房性心动过速右心房的激动

白色代表完全被激动的组织，紫色代表还没有被激动的组织。SVC 上腔静脉 ，IVC 下腔静脉。

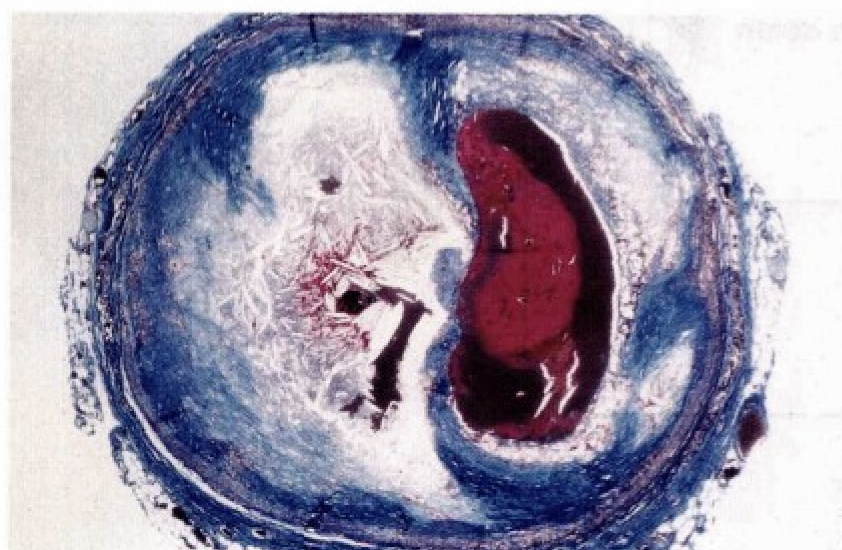


插图8（图44-1）

冠状动脉横轴切面上有一破裂斑块和开口形成血栓，该断面可见纤维帽缺损。

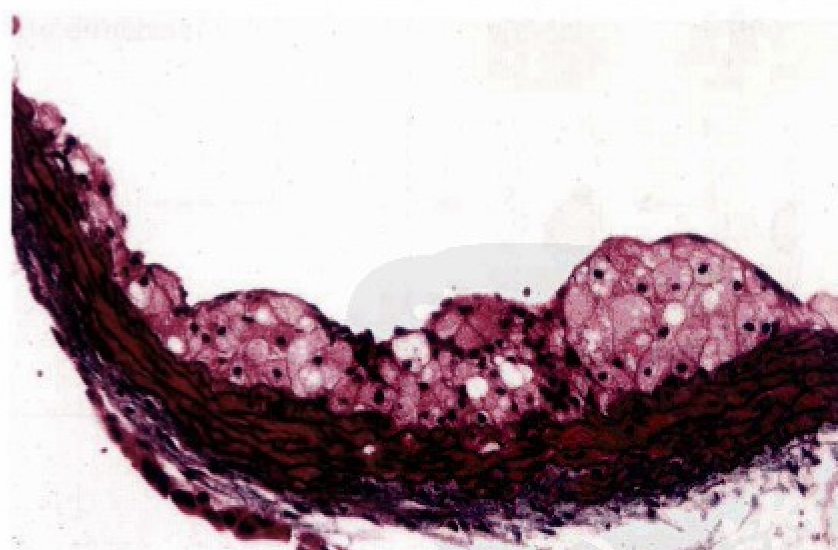


插图79（图44-3）

缺乏载脂蛋白E3个月大的小鼠经过6周高脂饮食，发生主动脉根部的早期动脉粥样硬化病变（脂质条纹），病变由在未受损伤的内皮下的充满脂质的单核巨噬细胞（泡沫细胞）和少量淋巴细胞（T细胞）组成。弹性蛋白三色染色。



插图80（图44-4）

缺乏载脂蛋白E6个月大的小鼠经过正常饮食，晚期可出现头臂干动脉粥样硬化斑块，斑块呈现脆性表现，富含脂质核的胆固醇结晶，表面覆盖一完整的薄纤维帽。地衣红，弹性组织染色。

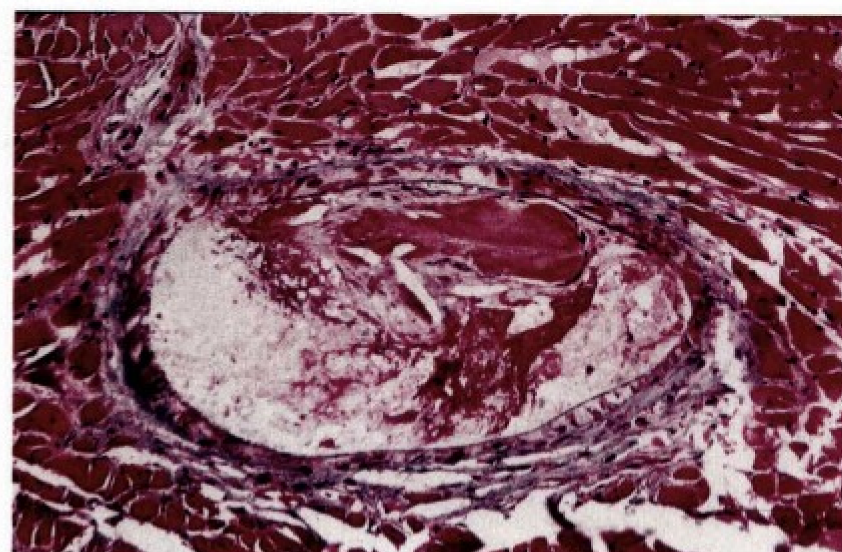


插图81（图44-5） **冠脉斑块破裂并发血栓形成（缺乏载脂蛋白E的21月龄大的小鼠）**

在动物动脉粥样硬化模型中，斑块自发和（或）腔内血栓相当少见。弹性蛋白三色染色。

Phase 4
VI
Phase 4
VI
Phase 1
I-III
Phase 2
IV-Va
Acute Syndromes
Myocardial infarction
Unstable angina
Ischemic sudden death
Phase 5
No Symptoms
Angina
Pectoris
Phase 3
VI

插图82（图45-1） **冠状动脉粥样硬化进展图示**

病变进展的阶段和形态学改变。

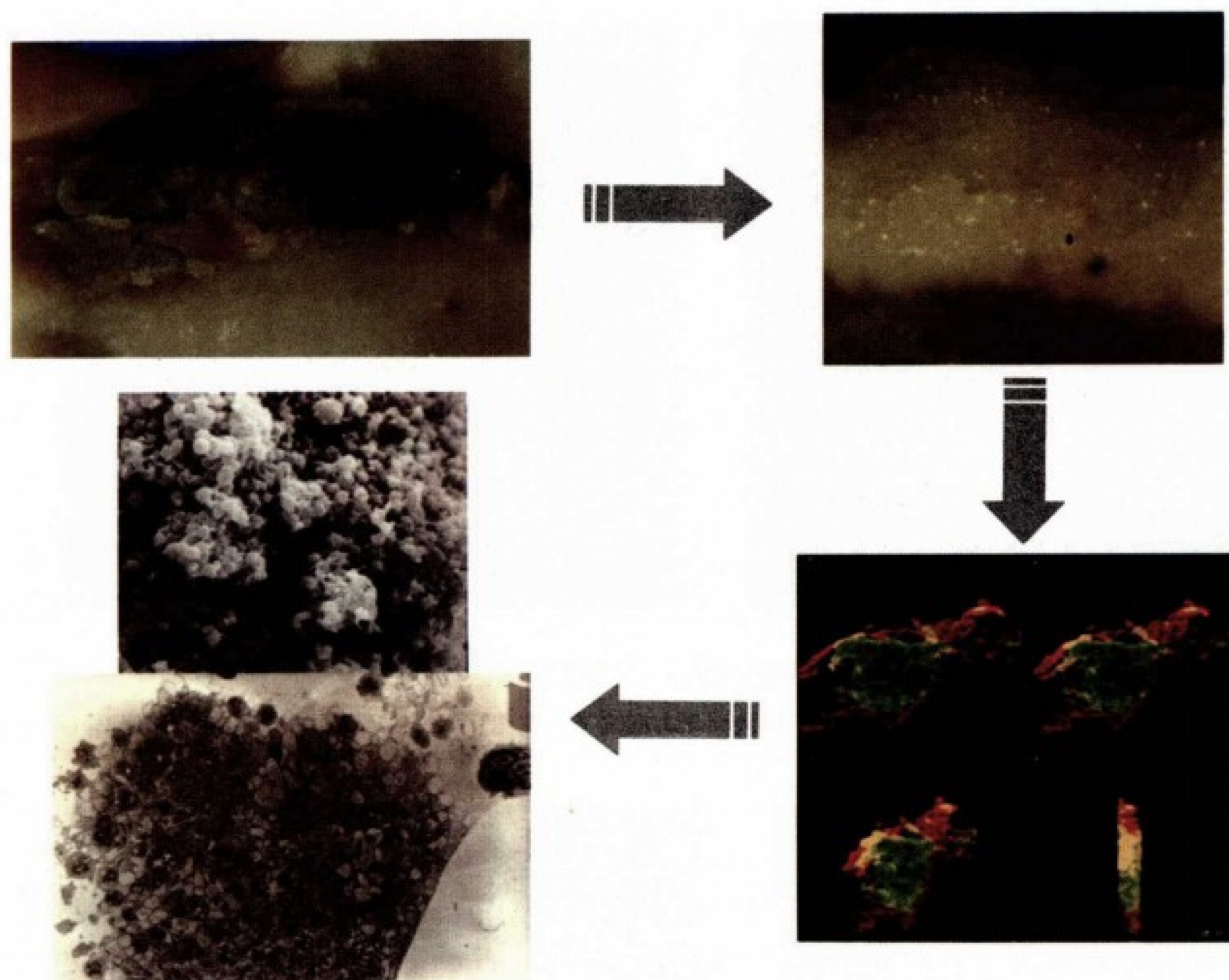


插图83（图45–3）　血栓图像

肉眼图像、组织化学免疫染色的图像（绿色：血小板，红色：纤维蛋白）到电子显微镜图像（上面：扫描图，下面：透视图）。

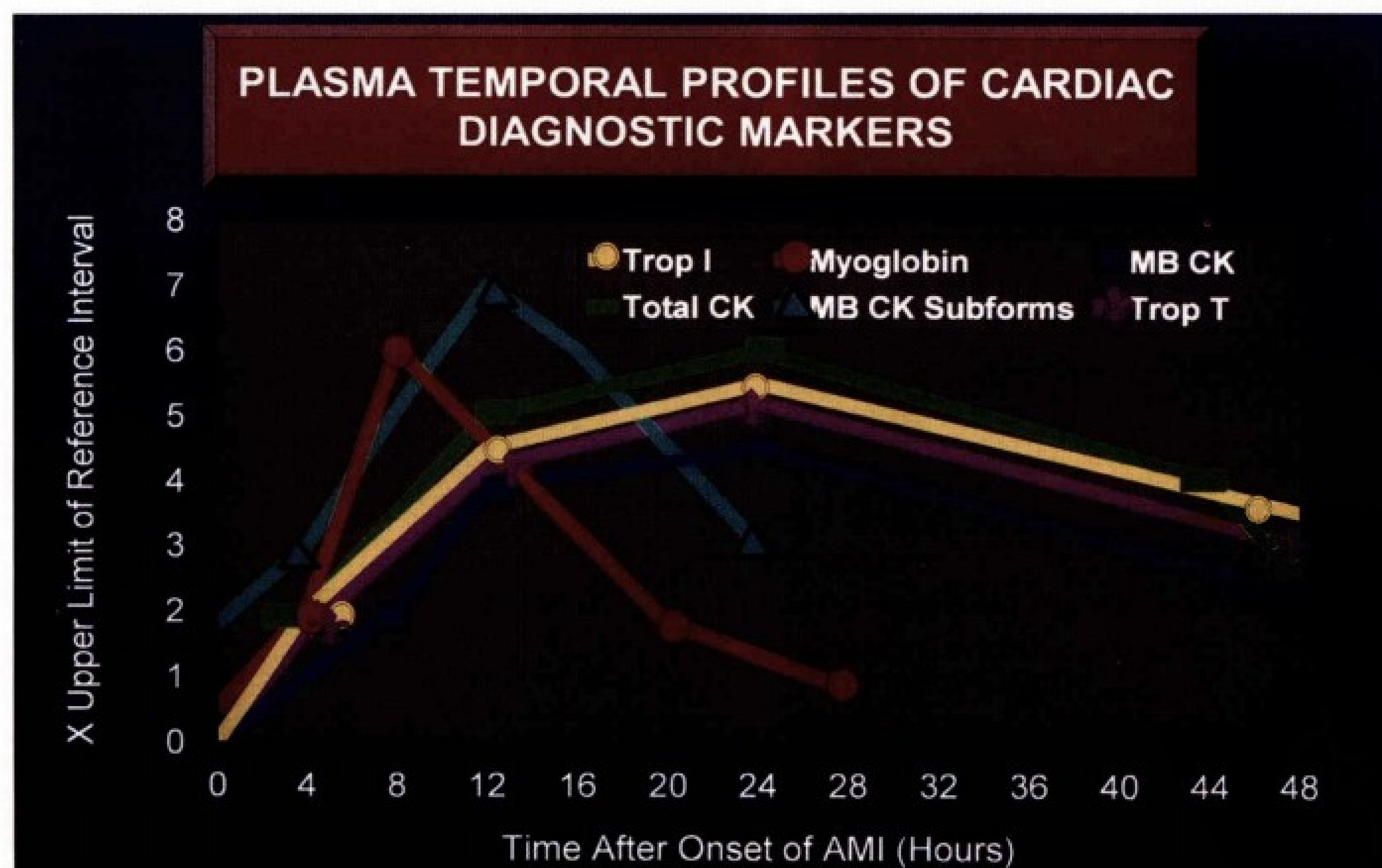


插图84（图52–1）　这里显示的是运用诊断性生物标记检出心肌梗死的时间曲线

肌红蛋白和肌酸激酶同工酶在血浆中随时间发生变化，可用于早期诊断。标记肌酸激酶同工酶、总肌酸激酶、心肌钙蛋白I和T在相似的起始时间释放。然而，肌钙蛋白I和T持续增高10～14天，因此，比起肌酸激酶同工酶，它们是更好的晚期诊断标记。

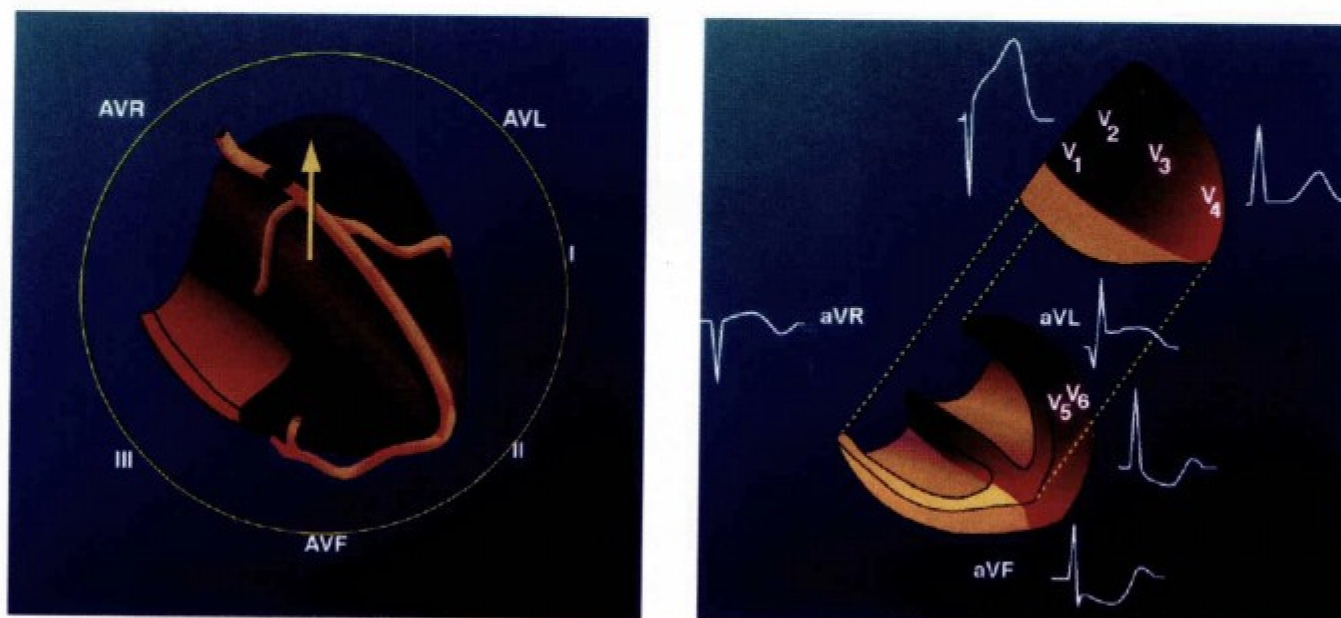


插图85（图53–2） **左前降支闭塞引起第一穿隔支和第一对角支供血区局部缺血**

左图：左心室缺血。因为在基底部严重缺血ST段向量方向向上。右图：avR和V_1导联ST段抬高，下壁导联和V_5、V_6导联ST段压低。

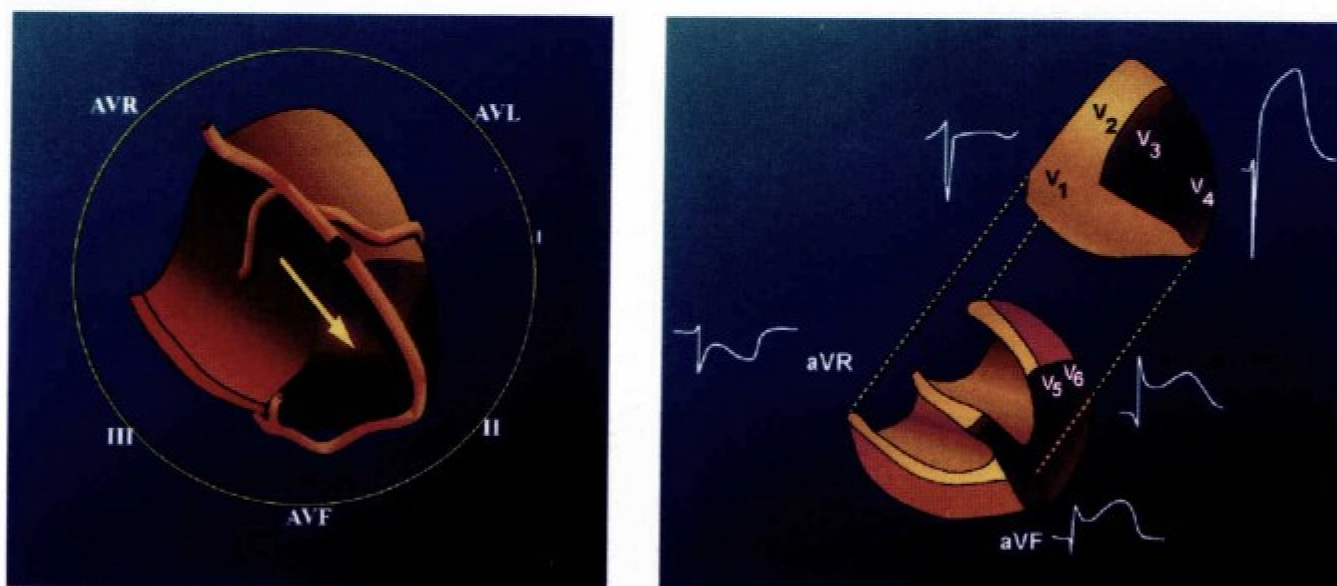


插图86（图53–4） **左前降支远端闭塞**

左图：因心尖部缺血ST向量向下。右图：ST向量向下，出现avR导联ST段压低，下壁导联抬高。

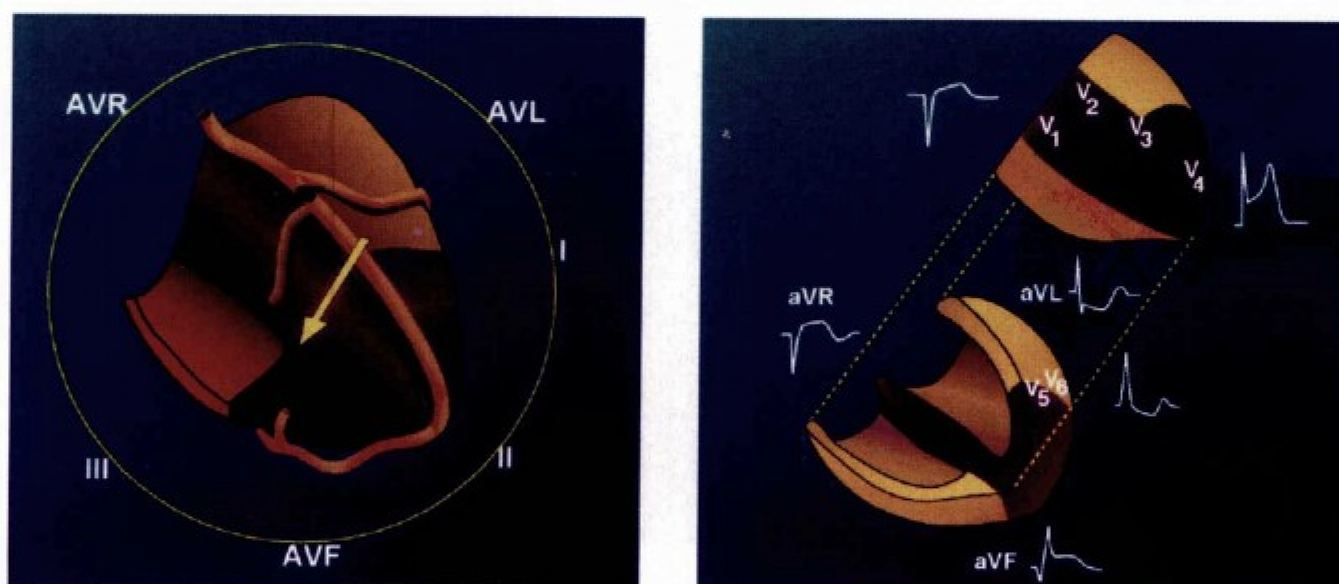


插图87（图53–6） **左前降支的第一对角支（或中间支）和第一穿隔支之间闭塞引起的缺血**

左图：室间隔和心尖部严重缺血ST段向量向右。右图：胸前导联、Ⅲ、avR导联中出现ST段抬高，avL导联ST段压低。

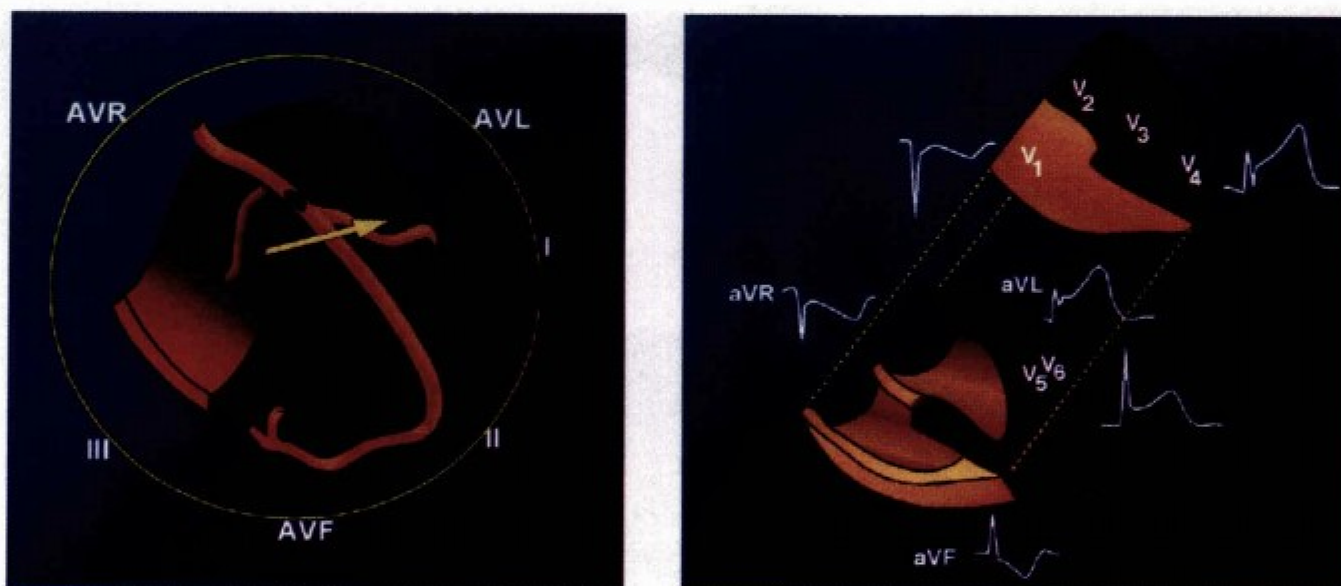


插图88（图53–8）　**左前降支穿隔支远端闭塞并且累及第一对角支**

左图：侧壁严重缺血出现ST向量方向指向侧壁方向。右图：ST向量朝向侧壁方向出现Ⅲ和avR导联ST段压低，Ⅱ导联ST段位于等电位线，ST向量在Ⅱ导联上是垂直方向。侧壁I和avL导联显示ST段抬高。



插图89（图67–7）　**风湿性二尖瓣反流解剖图例**

显示增厚的二尖瓣小叶和腱索以及收缩的二尖瓣组织。

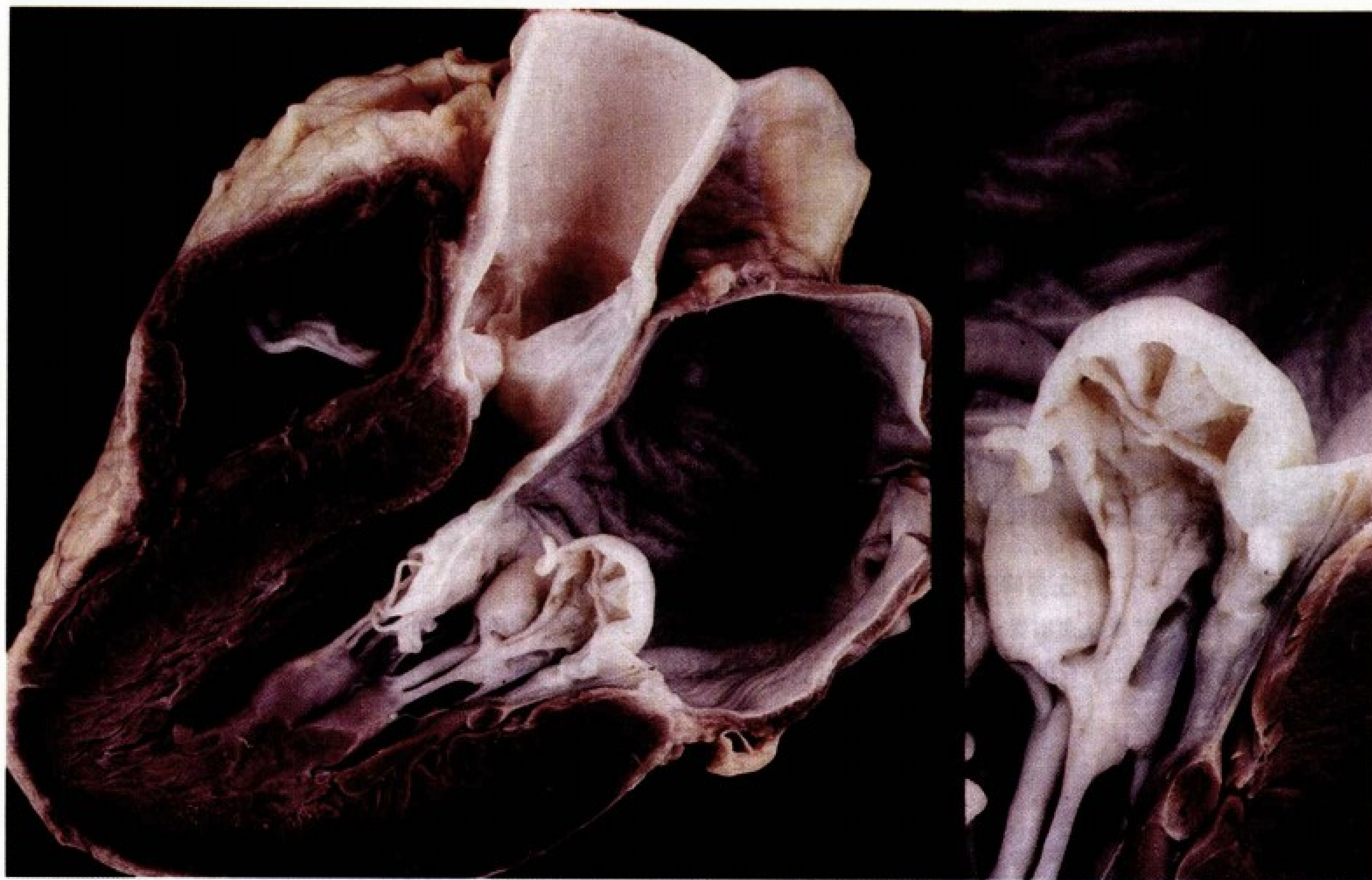


插图90（图67-8） **后叶粘连腱索断裂的解剖图例**

右图：腱索断裂的放大观。除此之外，可见右心房增大，瓣膜组织正常。



插图91（图67-9） **心内膜炎引起的二尖瓣返流解剖图例**

显示前叶的赘生物和断裂的腱索。



插图92（图67–10）　**后乳头肌断裂的解剖图**

另见正常右心房增大，瓣膜组织。

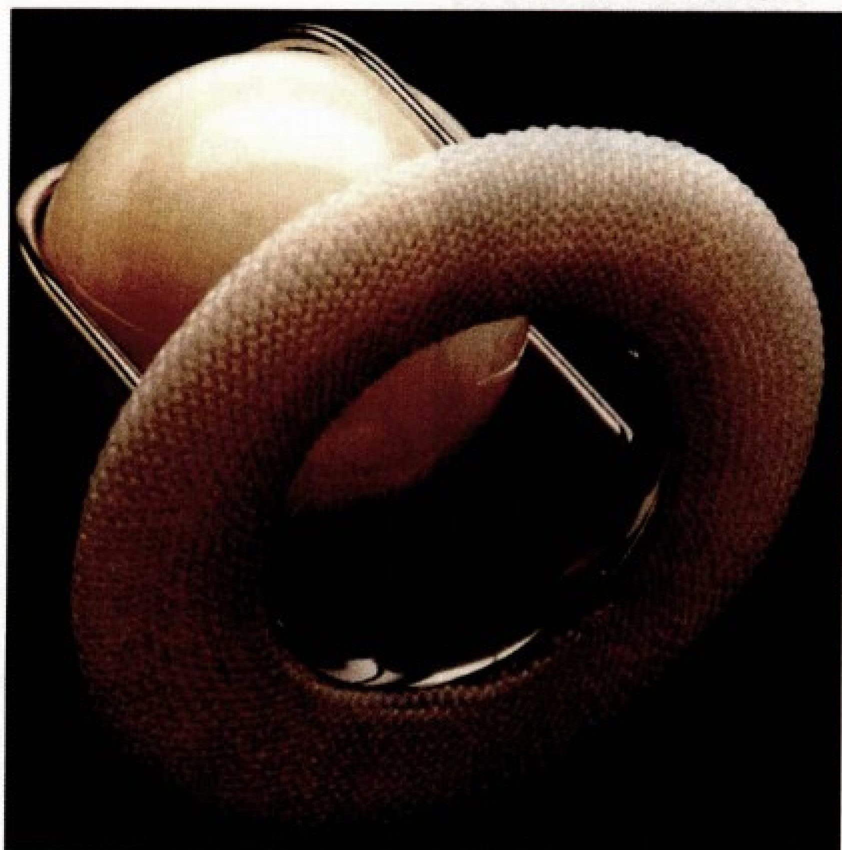
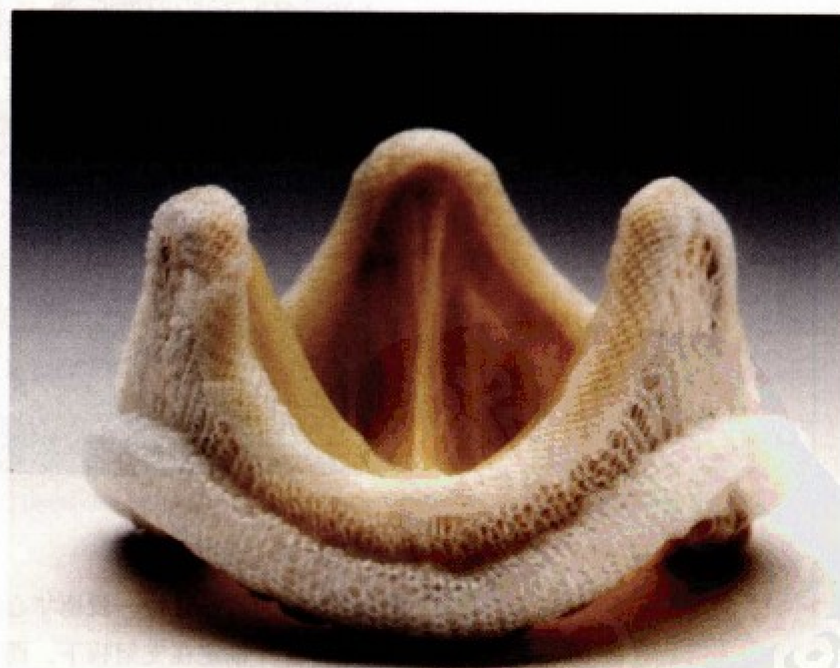


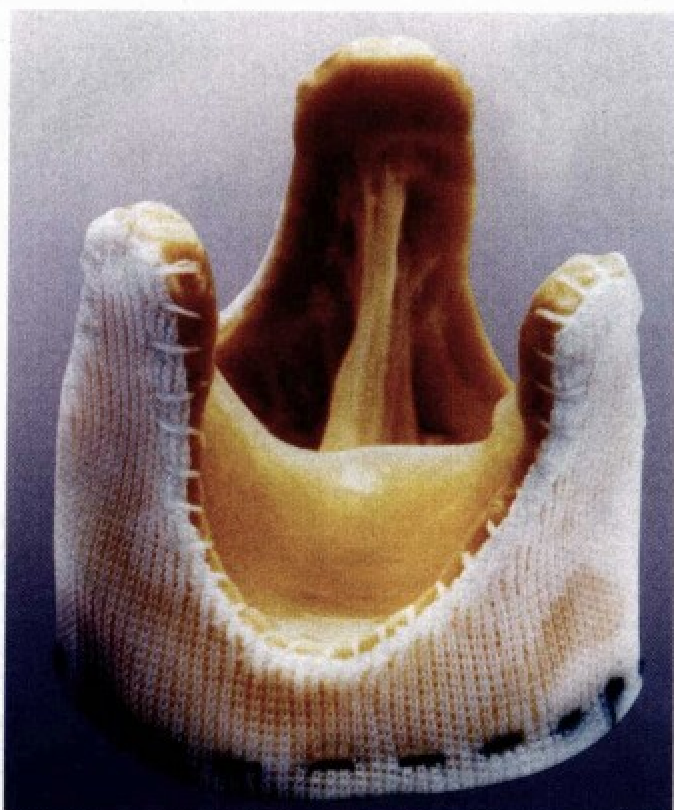
插图93（图70–1）　**爱德华构造的球形瓣膜图**

该球形瓣膜是由注有硫酸钡的硅胶聚合物制成，瓣膜在钴铬合金基底环内摆动，瓣膜打开时血流通过瓣膜与基底环自第一孔和第二孔流出。在主动脉瓣，瓣膜与主动脉壁之间还有一第三孔。



插图（图70–3）　**经支架固定的猪瓣膜**

开普特—爱德华环上瓣膜用于移植到主动脉环上方而非环内，经过支架固定使圆锥形膜其尖部向外打开，以提高瓣膜的耐用性。



A



B

插图95（图70–4）

图A 支架固定的猪瓣膜，用于冠状动脉下瓣膜置换。图B为美敦力公司产的不需支架固定的猪瓣膜，可用于任何方法的移植，包括：单纯冠状动脉下瓣膜移植，或包括主动脉根部移植。

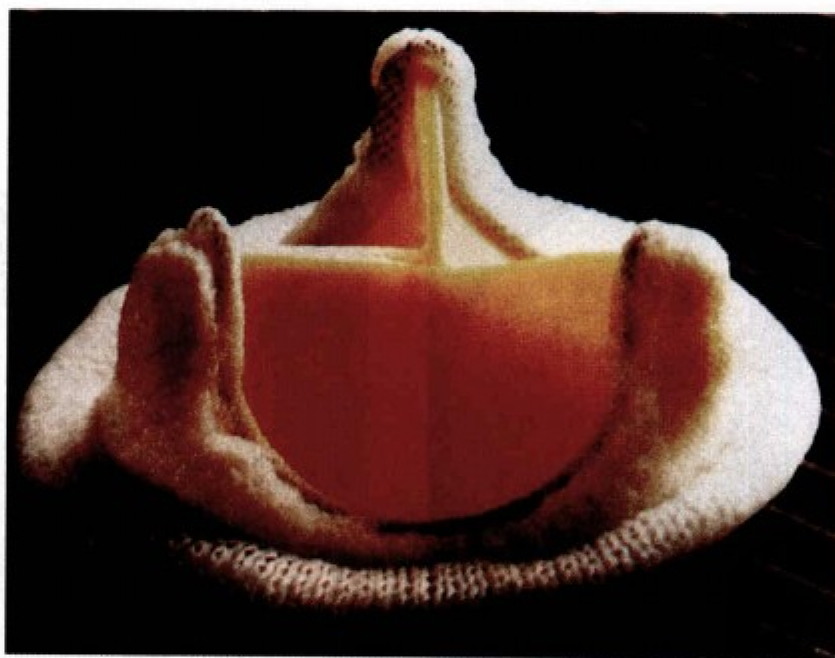


插图96（图70–5）

图为将开普特—爱德华心包生物假膜的瓣叶固定在支架上，此法是将各叶锚定在支架膜下。而不是以前的有缺陷的穿过心包缝合固定法。

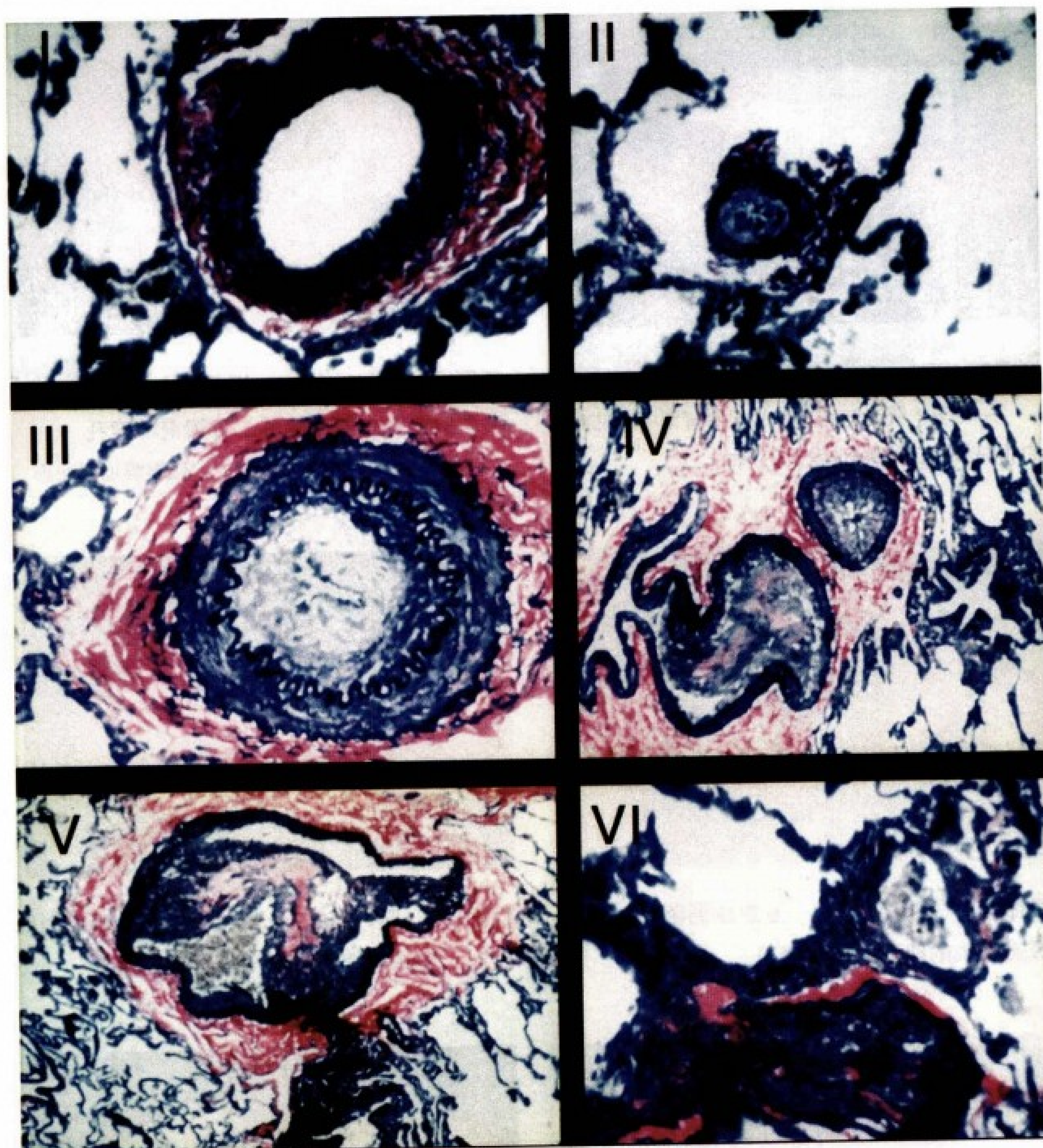


插图97 （图73-4）　**肺血管病变**

上图I－VI相对代表1－6级病变。



插图98　（图77-14）　**肥厚型心肌病患者彩色多普勒血流图**

可见严重的收缩期二尖瓣向前移动和二尖瓣反流。右图：经胸骨旁二维超声心动静止图。可见二尖瓣在收缩期向前移动。左图：彩色血流。可见大量朝后方反流束。



插图99 （图81－3）

一死于扩散性肺癌患者的尸体解剖中所见典型的非细菌性心内膜血栓性赘生物。



插图100 （图81－5） **细菌性心内膜炎时的典型的心腔内赘生物并二尖瓣前叶穿孔**

提示存在的风湿性瓣膜病，使瓣膜增厚变形腱索融合。



插图101 （图81－7） **一亚急性细菌性心内膜炎所致的典型的结膜瘀斑**

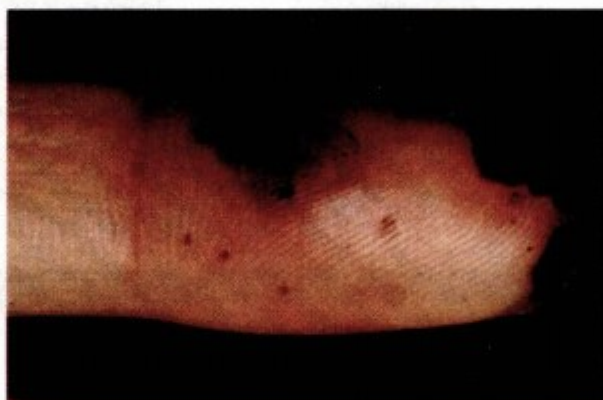


插图102 （图81－8） **急性葡萄球菌性心内膜炎时，肢体末端的缺血、出血和脓肿**



插图103 （图81－9） **肠节段性缺血坏死，临床上有急腹症表现**



插图104 （图81－10） **脾梗死**



图105 （图81－11） **冠状动脉内感染性栓子**

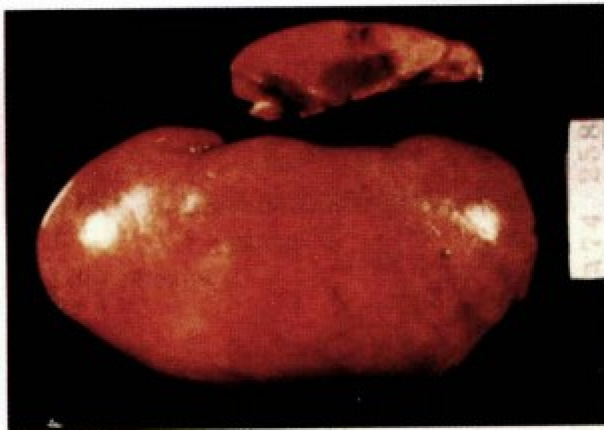


插图106（图81—12） **患有亚急性心内膜炎患者的肾脏上可见两处异常改变**

(1) 栓子引起的梗死。(2) 交叉免疫血管性肾炎所致的隆起性斑点（蚤咬肾）。

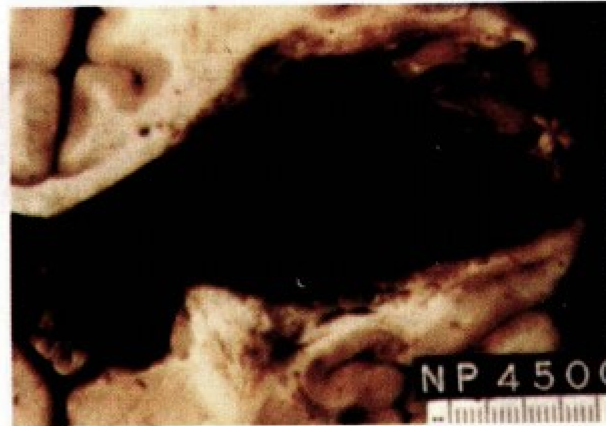


插图107（图81—13） **外周一小的动脉瘤破裂**

患者几周前曾患葡萄球菌性心内膜炎。血、瓣膜和动脉瘤细菌培养为阴性。

The Relationship Between Major Depression and Cardiovascular Disease

Stress
Limbic system
Hypothalamus
CRF⊕
Anterior pituitary
Depressive Symptoms
↓ mood
↓ pleasure
↓ concentration
↓ sex drive
↓ sleep
↓ appetite
? Elevated Secretion of Cytokines (TNF-α, IL-1, IL-6)
Autonomic nervous system
Sympathetic division
cervical and upper thoracic ganglion
X
C_1
T_1
Parasympathetic division
Endothelium
Atherosclerotic lesion
• Myocardial ischemia
• Diminished HF HRV
• Ventricular arrhythmias
ACTH⊕
Activated platelets
Blood vessel
T_6 T_7 T_8 T_9 T_{10} T_{11} T_{12} L_1 L_2
Celiac ganglion
Adrenal gland
Hyperactive HPA and Sympathomedullary Activity
Immune cells
Catecholamines
Cortisol

插图108（图91—1） **与情绪低落相关的病理生理机制假说**

情绪低落可能导致心血管疾病的易患性增加，支配心脏的交感神经自颈椎和胸椎脊神经节后传出和副交感神经（X）如图示。 ACTH 促肾上腺素，CRF 促肾上腺素释放激素，HRV 心率变异性，HPA 下丘脑垂体肾上腺皮质轴，IL-1 白介素-1， IL-6 白介素-6，TM-α 肿瘤坏死因子α。

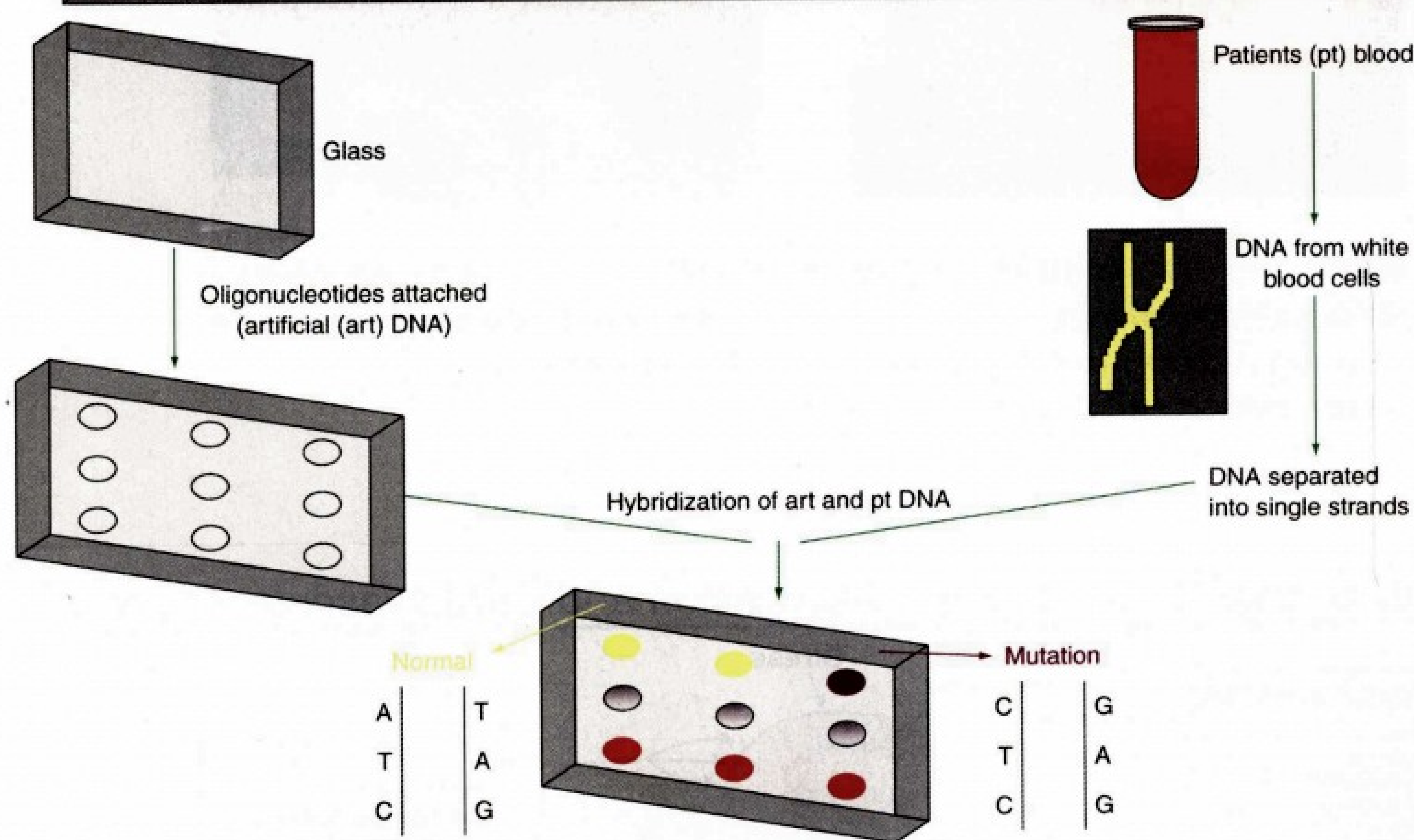


插图109（图9–11） 本图所示为检测基因或基因突变的方法

寡核苷酸是由15到30个碱基人工合成的短基因片段，用于获得目的序列。将寡核苷酸黏附于玻璃皿壁上，并用不同的荧光色分别标记， 将从患者白细胞中提取的DNA切割成片段，与人工合成的寡聚核苷酸DNA一起培养，与患者DNA片段互补的寡核苷酸片段将与之重组，可见到相应颜色的荧光。如果存在基因突变，将出现基因错配而呈现不同的颜色，从而检出突变位点。

目 录

上 卷

第一篇 心血管医学基础

第 1 章 心脏病学简史……………………………………………………………………………… (3)
Mark E. Silverman/Charles F. Wooley
第 2 章 全球心血管疾病流行的负担* ……………………………………………………………… (18)
Ramachandran S. Vasan/Emelia J. Benjamin/Lisa M. Sullivan/Ralph B. D'Agostino
第 3 章 心脏的功能解剖 ……………………………………………………………………………… (44)
Joseph F. Malouf/William D. Edwards/A. Jamil Tajik/James B. Seward
第 4 章 心血管生理学 ………………………………………………………………………………… (82)
Martin M. LeWinter/George Osol
第 5 章 心脏分子生物学…………………………………………………………………………… (110)
Robert Roberts
第 6 章 正常心脏、肥大心脏和衰竭心脏的分子、细胞生物学…………………………………… (124)
Richard A. Walsh
第 7 章 血管壁生物学……………………………………………………………………………… (134)
Kathy K. Griendling/David G. Harrison/R. Wayne Alexander
第 8 章 心脏和心血管的分子学进展……………………………………………………………… (152)
Bradley B. Keller/Andy Wessels/Roger R. Markwald
第 9 章 心血管疾病的人类基因组研究与展望…………………………………………………… (175)
Robert Roberts/Richard P. Lifton
第 10 章 心律失常的遗传学基础 ………………………………………………………………… (182)
Tadi G. Akar/Gordon F. Tomaselli
第 11 章 心血管组织遗传学改变 ………………………………………………………………… (196)
Elizabeth G. Nabel/Victor J. Dzau

第二篇 患者的评价

第 12 章 病史、体检和心脏听诊…………………………………………………………………… (207)

Robert A. O'Rourke/Mark E. Silverman /James A. Shaver
第 13 章 静态心电图学 …………………………………………………………………… (289)
Agustin Castellanos/Alberto Interian, Jr. /Robert J. Myerburg
第 14 章 胸部 X 线检查和心血管荧光镜检查 ……………………………………………… (318)
James T. T. Chen/Robert A. O' Rourke
第 15 章 超声心动图 ……………………………………………………………………… (338)
Anthony N. DeMaria/Daniel G. Blanchard
第 16 章 心电图运动负荷试验 …………………………………………………………… (432)
Gregory Engel /Victor F. Froelicher
第 17 章 心导管、心脏造影、冠脉血流和压力测量 ………………………………………… (446)
Morton J. Kern/Spencer B. King Ⅲ/ John S. Douglas, Jr. /Robert H. Franch
第 18 章 冠状动脉血管内超声影像 ……………………………………………………… (510)
Steven E. Nissen
第 19 章 核医学和心血管病 ……………………………………………………………… (529)
Daniel S. Berman/Rory Hachamovitch/Leslee J. Shaw/Sean Hayes/Guido Germano
第 20 章 心脏计算机断层成像 …………………………………………………………… (560)
John J. Mahmarian
第 21 章 心脏磁共振成像 ………………………………………………………………… (589)
Michael Poon/Howard V. Dinh/Valentin Fuster
第 22 章 血管系统的磁共振和计算机断层显像 …………………………………………… (607)
Konstantin Nikolaou/Michael Poon/Valentin Fuster/Zahi A. Fayad
第 23 章 正电子发射计算机断层显像 ……………………………………………………… (626)
Heinrich R. Schelbert/John O. Prior

第三篇 心力衰竭

第 24 章 心力衰竭的病理生理学 ………………………………………………………… (651)
Gary S. Francis/W. H. Wilson Tang/Edmund H. Sonnenblick
第 25 章 心力衰竭的诊断和治疗 ………………………………………………………… (674)
Thierry H. Lejemtel/Edmund H. Sonnenblick/William H. Frishman
第 26 章 心力衰竭的外科治疗、心脏移植及心室辅助装置…………………………………… (712)
John S. Schroeder/Susan D. Moffatt/Gerald J. Berry/Robert C. Robbins

第四篇 心律失常

第 27 章 心律失常和传导障碍的机制 …………………………………………………… (733)
Albert L. Waldo/Andrew L. Wit
第 28 章 心律失常的检测手段 …………………………………………………………… (758)
Eric N. Prystowsky/Richard I. Fogel
第 29 章 心房颤动、心房扑动和房性心动过速……………………………………………… (765)
G. Neal Kay/Vance J. Plumb
第 30 章 室上性心动过速:房室结折返和预激综合征………………………………………… (788)

Vinod K. S. Jayam/Hugh Calkins
第 31 章 室性心律失常 …… (806)
Robert W. Rho/Richard L. Page
第 32 章 缓慢性心律失常和起搏器 …… (823)
Pugazhendhi Vijayaraman/Kenneth A. Ellenbogen
第 33 章 长程持续性心电图记录 …… (861)
R. Joe Noble/Eric N. Prystowsky
第 34 章 心脏电生理评估技术 …… (868)
Masood Akhtar
第 35 章 抗心律失常药物 …… (882)
Raymond L. Woosley/Julia H. Indik
第 36 章 心律失常的导管消融治疗 …… (903)
Eugen C. Palma/Melvin M. Scheinman
第 37 章 心脏电复律的适应证和技术 …… (908)
Richard E. Kerber
第 38 章 埋藏式心脏复律除颤器 …… (915)
Robert A. Bleasdale/Jeremy N. Ruskin/Peter A. O'Callaghan
第 39 章 儿科心律失常 …… (928)
Ronald J. Kanter/Timothy Knilans

第五篇 卒中,猝死和心肺复苏

第 40 章 晕厥的诊断和治疗 …… (955)
Steven D. Nelson/Harsios/Boudoulas/Stephen F. Schaal/Richard P. Lewis
第 41 章 心源性猝死 …… (970)
Duane S. Pinto/Mark E. Josephson
第 42 章 心肺复苏和后续治疗 …… (995)
Nisha Chandra-Strobos/Myron L. Weisfeldt

第六篇 冠心病

第 43 章 脂质代谢障碍、其他危险因子和冠心病预防 …… (1009)
David J. Maron/Scott M. Grundy/Paul M. Ridker/Thomas A. Pearson
第 44 章 动脉粥样硬化血栓和易致血栓形成斑块 …… (1035)
Erling Falk/Prediman K. Shah/Valentin Fuster
第 45 章 冠状动脉血栓形成:局部和全身因素 …… (1049)
Lina Badimon/Valentin Fuster/Robert Corti/Juan Jose Badimon
第 46 章 冠状动脉血流和心肌缺血 …… (1059)
Gaetano Antonio Lanza/Stefano Coli/Domenico Cianflone/Attilio Maseri
第 47 章 非动脉粥样硬化性冠心病 …… (1078)
Bruce F. Waller
第 48 章 急性冠脉综合征的定义 …… (1114)

Michael C. Kim/Annapoorma S. Kini/Valentin Fuster
第 49 章 心肌缺血、梗死、再灌注和猝死的病理学……(1122)
Renu Virmani/Allen P. Burke
第 50 章 心肌缺血与再灌注损伤的病理及生化基础……(1139)
Makism A. Fedarau/Yoshifumi Naka/David J. Pinsky
第 51 章 心绞痛与非 ST 段抬高心肌梗死:临床表现、诊断和治疗……(1145)
Robert A. O'Rourke
第 52 章 ST 段抬高型心肌梗死:临床表现,诊断评价和治疗……(1170)
R. Wayne Alexander/Craig M. Pratt/Thomas J. Ryan/Robert Roberts
第 53 章 急性心肌梗死的心电图表现……(1236)
Anton P. Gorgels/Domien J. Engelen/Hein J. J. Wellens
索引

下 卷

第 54 章 血栓形成和抗栓疗法……(1247)
W. Lane Duvall/David A. Vorchheimer/Valentin Fuster
第 55 章 经皮穿刺冠状动脉介入性治疗……(1308)
John S. Douglas, Jr. /Spencer B. King Ⅲ
第 56 章 急性心肌梗死的介入治疗……(1339)
William O'Neill/Bruce R. Brodie
第 57 章 慢性缺血性心脏病的诊断和治疗……(1355)
Robert A. O'Rourke/Patrick O'Gara/John S. Douglas, Jr.
第 58 章 冠状动脉旁路移植手术……(1386)
Bruce W. Lytle
第 59 章 心脏术后患者的治疗……(1400)
Douglas C. Morris /Stephen D. Clements, Jr. /James M. Bailey
第 60 章 冠心病患者术后的康复……(1409)
Nanette K. Wenger

第七篇 高血压

第 61 章 高血压:流行病学、病理生理、诊断和治疗……(1421)
William J. Elliott/George L. Bakris/Henry R. Black

第八篇 肺心病

第 62 章 肺动脉高压……(1469)
Lewis J. Rubin
第 63 章 肺栓塞……(1485)
Nils Kucher/Victor F. Tapson
第 64 章 慢性肺心病……(1509)

E. Clinton Lawrence/Kenneth L. Brigham

第九篇 心脏瓣膜病

第 65 章 急性风湿热……(1527)
Simon Chakko/Alan L. Bisno
第 66 章 主动脉瓣疾病……(1535)
Shahbudin H. Rahimtoola
第 67 章 二尖瓣病变……(1566)
Shahbudin H. Rahimtoola/Louis J. Dell'Italia
第 68 章 二尖瓣脱垂综合征……(1594)
Robert A. O'Rourke/Steven R. Bailey
第 69 章 三尖瓣膜,肺动脉、多瓣膜疾病……(1605)
Robert A. O'Rourke
第 70 章 心脏瓣膜修补术的临床实践……(1622)
Gary L. Grunkemeier/Albert Starr/Shahbudin H. Rahimtoola
第 71 章 心脏瓣膜病的抗血栓疗法……(1637)
John H. McAnulty/Donogh F. Mckeogh/Shahbudin H. Rahimtoola

第十篇 先天性心脏病

第 72 章 遗传异常引起的心血管疾病……(1649)
Ali J. Marian/Ramon Brugada/Robert Roberts
第 73 章 先天性心脏病的病理学、病理生理学、诊断及治疗……(1685)
David R. Fulton/Michael D. Freed
第 74 章 成人先天性心脏病……(1745)
Carole A. Warnes/John E. Deanfield

第十一篇 心肌病和特异性心肌病

第 75 章 心肌病的分类……(1775)
Jay W. Mason
第 76 章 扩张型心肌病……(1783)
Luisa Mestroni/Edward M. Gilbert/Teresa J. Bohlmeyer/Michael R. Bristow
第 77 章 肥厚型心肌病……(1800)
Rick A. Nishimula/Steven R. Ommen/A. Jamil Tajik
第 78 章 限制型、闭塞性和浸润性心肌病……(1824)
Brian D. Hoit/Darryl Miller
第 79 章 心肌炎和特殊类型的心肌病——内分泌和酒精性心肌病……(1837)
Sean P. Pinney/Donna M. Mancini

第十二篇　心包疾患和心内膜炎

第 80 章　心包疾病…………………………………………………………………………………(1865)
Brian D. Hoit/Michael D. Faulx
第 81 章　感染性心内膜炎……………………………………………………………………………(1890)
Jeffrey L. Anderson/Merle A. Sande/Marinka Kartalija/Joseph B. Muhlestein

第十三篇　麻醉、外科和心脏病

第 82 章　接受非心脏外科诊治的已知或可疑心血管疾病患者术前评价和治疗………………(1925)
Debabrata Mukherjee/Kim A. Eagle
第 83 章　麻醉与心血管疾病患者……………………………………………………………………(1937)
David L. Reich/Alexander Mittnacht/Joel A. Kaplan

第十四篇　系统性疾病与心血管病

第 84 章　结缔组织病和心血管系统…………………………………………………………………(1949)
William C. Roberts/Robert A. O'Rourke/Jose F. Roldan
第 85 章　心脏肿瘤…………………………………………………………………………………(1967)
Robert J. Hall/Denton A. Cooley/Hugh A. McAllister, Jr. /O. Howard Frazier /Robert A. O'Rourke
第 86 章　糖尿病和心血管疾患………………………………………………………………………(1982)
Michael E. Farkouh/Elliot J. Rayfield/Valentin Fuster
第 87 章　代谢综合征、肥胖和饮食 …………………………………………………………………(2011)
H. Robert Superko
第 88 章　艾滋病和心血管系统………………………………………………………………………(2026)
Melvin D. Cheitlin
第 89 章　非心脏病类药物、电流、毒药和放射线对心脏的影响……………………………………(2036)
Andrew L. Smith/Wendy M. Book
第 90 章　心血管药物有害的相互作用和并发症……………………………………………………(2050)
William H. Frishman/Lionel H. Opie/Domenic A. Sica
第 91 章　情绪障碍和焦虑症对心血管系统的影响…………………………………………………(2071)
Dominique L. Musselman/Bruce Rudisch/William M. McDoald/Charles B. Nemeroff
第 92 章　妊娠与心脏病………………………………………………………………………………(2090)
John H. McAnulty/James Metcalfe/Kent Ueland
第 93 章　外伤性心脏病………………………………………………………………………………(2102)
Panagiotis N. Symbas
第 94 章　心脏病和肾脏疾病…………………………………………………………………………(2108)
Tahsin Masud/William E. Mitch
第 95 章　运动和心血管系统…………………………………………………………………………(2122)
Gerald F. Fletcher/Thomas R. Flipse/Keith R. Oken

第 96 章 健康人的心血管老化及对有临床心血管疾病的老年患者的治疗策略…………………… (2131)
Edward G. Lakatta/Steven P. Schulman/Gary Gerstenblith

第 97 章 妇女和冠状动脉疾病………………………………………………………………………… (2158)
Pamela Charney

第十五篇 大血管和外周血管疾病

第 98 章 主动脉疾病………………………………………………………………………………… (2175)
Jonathan L. Halperin/Jeffrey W. Olin

第 99 章 心脏疾病中的脑血管和神经系统临床表现………………………………………………… (2194)
Megan C. Leary/Louis R. Caplan

第 100 章 颈动脉疾病的非外科疗法 ………………………………………………………………… (2218)
Patricia A. Gum/Samir R. Kapadia/Jay S. Yadav

第 101 章 外周动静脉疾病的诊断和治疗 …………………………………………………………… (2229)
Poul W. Wennberg/Thom W. Rooke

第 102 章 颈动脉和外周血管疾病的外科治疗 ……………………………………………………… (2246)
Thomas T. Terramani/Thomas F. Dodson/Robert B. Smith Ⅲ

第 103 章 微创治疗周围血管疾病的新进展 ………………………………………………………… (2254)
Suhail Allaqaband/Tanvir K. Bajwa

第十六篇 社会问题与心血管疾病

第 104 章 心血管病学中的成本-效益分析…………………………………………………………… (2269)
William S. Weintraub/Harlan Krumholz

第 105 章 心脏病患者与医疗保险 …………………………………………………………………… (2293)
Michael B. Clark/William T. Friedewald

第 106 章 心血管疾病的临床实践指南 ……………………………………………………………… (2300)
Ira S. Nash

第 107 章 心脏病治疗的医学对策 …………………………………………………………………… (2310)
Thomas G. Pichkering/Karina W. Davidson/Lynn Clemow/William Gerin

第 108 章 心血管病保健中的补充和替代医学治疗 ………………………………………………… (2322)
Mitchell W. Krucoff/Richard Liebowitz/John H. K. Vogel/Daniel Mark

索引

第 54 章　血栓形成和抗栓治疗

W. Lane Duvall/David A. Vorch heimer/Valentin Fuster

（胡作英　译　杨兴生　校）

一、斑块形成和血栓形成 / 1247
(一)动脉粥样硬化血栓形成 / 1248
(二)急性冠脉综合征的发病机制 / 1251
二、纤溶剂 / 1257
(一)链激酶 / 1257
(二)阿尼普酶(含复合纤溶酶链激酶) / 1259
(三)尿激酶 / 1259
(四)尿激酶原 / 1259
(五)t-PA——组织型纤溶酶原激活药 / 1259
(六)rt-PA——组织型纤溶酶原激活药(瑞奈普酶) / 1262
(七)TNK——组织型纤溶酶原激活药(替奈普酶) / 1263
(八)nPA——组织型纤溶酶原激活药(拉诺替普酶) / 1264
(九)组织型纤溶酶原激活药(孟替普酶) / 1265
(十)组织型纤溶酶原激活药(帕米普酶) / 1265
(十一)葡萄球菌激酶 / 1265
(十二)BB-10153 / 1266
(十三)吸血蝙蝠唾液纤维蛋白溶酶原激活药 / 1267
(十四)结论和建议 / 1267
三、抗血小板治疗 / 1267
(一)一级预防 / 1267
(二)结论/推荐 / 1269
(三)非 ST 段抬高型心肌梗死 / 1269
(四)结论/建议 / 1275
(五)ST 段抬高型心肌梗死 / 1276
(六)结论/建议 / 1280
(七)二级预防 / 1280
(八)结论/推荐 / 1288
四、抗凝治疗 / 1288
(一)非 ST 段抬高型心肌梗死 / 1288
(二)结论/推荐 / 1297
(三)ST 段抬高型心肌梗死 / 1297
(四)结论/推荐 / 1302
(五)二级预防 / 1303
(六)结论/推荐 / 1307

一、斑块形成和血栓形成

冠心病是美国及其他工业化国家人群的主要死亡原因。大部分致残和致死的原因是首发心肌梗死，另一部分是再发心肌梗死。虽然急性冠脉综合征的治疗取得很大进展，使急性期的致残和致死率显著下降，但是二级预防在降低冠心病总体致死和致残率方面仍为重要。

粥样硬化斑块破裂或糜烂，表面形成非阻塞性血栓是急性冠脉综合征的主要原因。但引起急性冠脉综合征的动脉粥样硬化进程，在出现临床症状之前，往往要经历 20～30 年的静止期。高胆固醇血症、吸烟、高血压、糖尿病和其他冠心病危险因素，损伤血管内皮，启动动脉粥样硬化进程。

当内皮细胞功能异常，巨噬细胞结合内皮黏附因子浸润内皮，低密度脂蛋白(LDL)分子就能穿透血管壁，巨噬细胞吞噬LDL，成为泡沫细胞，形成富含脂质的粥样硬化斑块。氧化的LDL对内皮细胞和平滑肌细胞有直接的毒性作用，导致粥样硬化斑块不稳定。通常，这些病变狭窄不足50%的斑块，容易破裂。

很多因素都可以促使斑块破裂，包括内皮功能不全，斑块脂质含量高，斑块薄弱处破裂引起的局部炎症，冠状动脉收缩、局部剪切力、血小板激活及凝血系统状态(都是潜在的血栓前状态)，所有这些因素，均可激发已经破裂的斑块形成富含血小板的血栓。

然而，应该指出的是，95%以上的斑块破裂并不引起临床症状。冠状动脉造影显示，许多严重病变，会出现在原先正常的冠状动脉血管段上，斑块破裂或裂缝，以及冠状动脉管壁上的血栓形成，导致斑块突然异常增大。壁内血栓通常无症状，逐渐纤维化，却影响疾病的进程。在这种斑块破裂和局部血栓形成的过程中，患者的临床表现相对“稳定”，所以，应当反复强调的一点是，对冠心病患者需要长期抗血栓治疗的重要性。

(一)动脉粥样硬化血栓形成

1. 动脉粥样硬化形成的阶段 动脉粥样硬化是大动脉的进行性病变，包括脂质、炎症细胞和纤维逐渐聚集于血管壁斑块中。其发病机制远比单一因素复杂得多，实际上还涉及环境、饮食、遗传、血流动力学、代谢、炎症、感染及其他多种因素。

在20世纪50年代，朝鲜战争中死亡的年轻士兵尸解中，第1次发现在临床上出现“脂质条纹”之前，动脉粥样硬化进程在几十年前就已开始。这些早期动脉粥样硬化病变由内皮下的富含胆固醇的巨噬细胞，也称为“泡沫细胞”聚集而成，在生命的第1个10年中出现在主动脉上，在第2个10年发生在冠状动脉，在第3、4个10年发生在脑循环上。那些纤维帽覆盖的坏死、富含以脂质核心的斑块，可能进一步发展，如果斑块变大阻碍了血流，就会引起临床症状，如果斑块破裂或斑块上血栓形成，就会导致心肌梗死或卒中。

动脉粥样硬化的始发因素，是脂蛋白在血管壁内膜上的沉积和聚集。当循环中的低密度脂蛋白水平增高，在血管壁上沉积的低密度脂蛋白就会增多。脂蛋白转运、储留在血管壁的易损部位也就增多，LDL经内皮细胞结合点弥散或经微小血管转运体转运，通过血管内膜。如果LDL被包裹于内膜基质中，或者LDL经内弹力膜迁移到中膜，脂蛋白与基质蛋白聚糖之间的相互作用就会减少。内膜LDL的聚集，刺激了单核细胞黏附于内皮细胞，随后单核细胞被转移至内膜中，逐步增殖和分化成巨噬细胞。这些巨噬细胞，吞噬沉积的脂蛋白而被激活。在正常内皮下间质中，脂蛋白被平滑肌细胞降解、代谢和清除，或者经HDL逆转运回到肝脏，或者是被巨噬细胞吞噬。动脉粥样硬化的病理生理过程与正常代谢过程相反，包裹的LDL通过氧化、脂解和蛋白水解作用而被修饰化，激发了炎症反应和巨噬细胞的吞噬。在这种情况下，巨噬细胞通过其清道夫受体快速吞噬氧化的LDL，转变为泡沫细胞，最终死亡，形成斑块中坏死的脂质核。因此也形成动脉粥样硬化就是“对损伤反应”的概念，它是由多种因素诱导，氧化LDL是最终共同因素。

脂蛋白、巨噬细胞和从中膜层迁移的平滑细胞的聚集，促使动脉粥样硬化的脂质核心不断地增大。这些细胞产生细胞外基质的纤维成分，构成纤维帽，使病变体积增长。最初斑块增长并不直接造成血管腔狭窄，而为了代偿斑块，整个血管直径增加了。斑块不断地向管腔膨出，中膜层和外膜层变薄，斑块直接深入外膜层，直到血管不能代偿性扩张。斑块就直接扩展到血管内膜，血管腔变窄(图54-1)。大多数急性心血管事件并不是由管腔逐渐狭窄所致，而是管腔突然被阻塞的并发症。诸如斑块破裂、溃疡、出血和血栓形成，均会使血管内血流急剧减少，造成缺血事件。

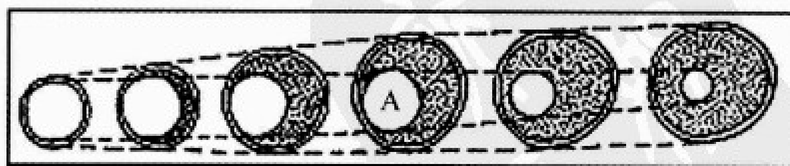


图54-1 动脉代偿性扩大

A. 管腔的横断面积。引自：Kadar and Glasz. With permission

美国心脏协会(AHA)将斑块以严重程度分为六类(图54-2)，分类结构图中的Ⅰ型和Ⅱ型病

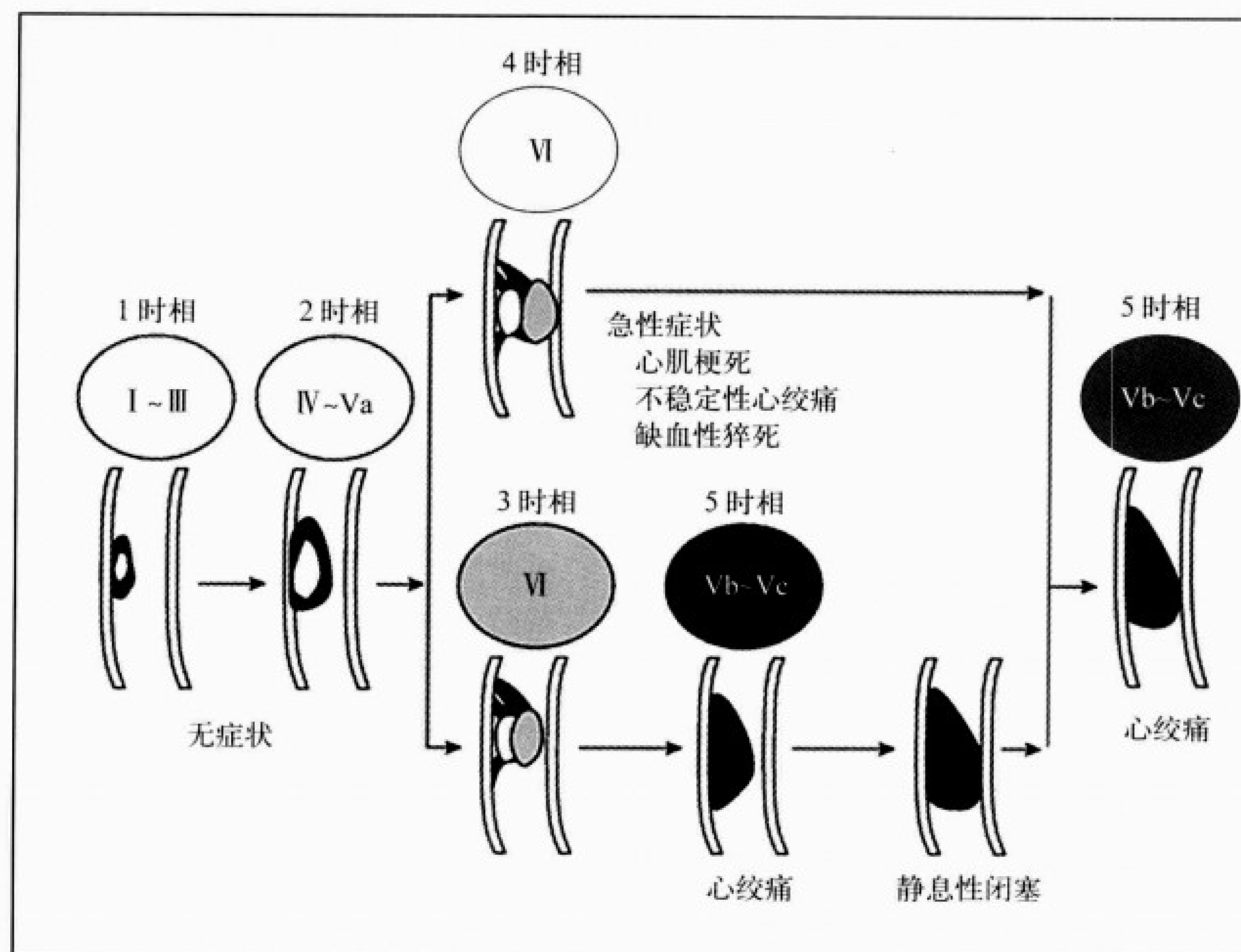


图 54-2 粥样硬化和纤维组织斑块

早期病变(第1期)可以成为粥样硬化或纤维组织斑块(2期)。2期进度可以发展到急性期(3或4期),形成血肿或血栓,可能造成心绞痛。(3期)或急性冠脉综合征因血栓闭塞(第4期)。第3、4期可发展成纤维化病变可以汇成(第5期)以狭窄斑块为特征,可进展成闭塞性病变。狭窄和心肌缺血可以诱导的侧支血管生长。在第5期心绞痛,患者可能心绞痛或无症状的静止期。白色表明为脂肪堆积,灰色显示血栓和出血、黑色显示纤维组织。罗马数字显示病变类型:Ⅰ～Ⅲ. 孤立巨噬细胞泡沫,早期病变(Ⅰ)、多元泡沫细胞层(Ⅱ)、孤立外血脂(Ⅲ);Ⅳ～Ⅴa. 进展性病变-或粥样硬化或纤维斑块汇积细胞外脂质池(动脉粥样化)(Ⅳ)纤维组织层或动脉粥样硬化(Ⅴa);Ⅵ. 进展性病变-复合斑块表面缺损,出血或血栓沉积;Ⅴb～Ⅴc. 有钙化(Ⅴb中)或纤维组织的进展性病变(Ⅴc)。引自:Rauch,et al.

变属早期病变,Ⅲ型病变属中期病变,Ⅳ型至Ⅵ型病变属进展性病变。与进展性病变所引起的管壁结构变形不同,早期病变更易引起显著的临床事件。常常肉眼看不到Ⅰ型病变或早期病变,须借助显微镜方可观察到泡沫细胞沉积在内膜上。Ⅱ型斑块显示巨噬细胞持续增加形成周围组织病变,也可以见到内含脂质成分的平滑肌细胞。Ⅲ型斑块侵犯了血管中层,脂肪成分增加,平滑肌细胞内沉积着各种类型的脂肪,从脂肪小滴至脂肪池。粥样瘤或Ⅳ型病变最先表现为脂质核心,通常无管腔狭窄。Ⅴ型病变不同于前几种类型,形成了明显的纤维组织。最后,Ⅵ型斑块并发有出血、血栓或病变的破裂。

2. *内皮功能紊乱* 原先,血管内皮只是被当作将血管腔与组织分隔的无活性薄层组织。然而,现在已经知道,内皮组织具有一定的活性,涉及到广泛的生理和病理进程,介导血管壁的炎症、斑块稳定性、血栓形成和血管紧张度。Furchgott和Zawadski所做的实验发现,内皮组织的基本功能,通过内皮细胞释放的,后来被称为一氧化氮(NO)的舒张因子来调节血管舒张。内皮组织是覆盖血管内膜的单细胞层,具有重要战略地位,能感受血流动力学变化、血液中所携带的信号,释放血管活性物质以产生相应的反应。通过平衡内皮释放的舒张和收缩因子,内皮组织在维持血管稳定性方面起着重要的作用。

内皮功能紊乱一词,已经被用于许多累及血管内皮的病理情况,它被用于描述内皮抗凝、抗血

栓、抗炎症功能的变化，血管成长调节的受损，以及血管重塑失调节。现多数文献用的内皮功能紊乱一词，是指因血管壁一氧化氮活性丧失所致的内皮依赖性血管舒张功能受损，导致血管稳态调节功能异常。这种内皮功能受损，会导致动脉粥样硬化，加重已有冠心病的心肌缺血。临床研究已显示，传统的冠状动脉粥样硬化的危险因素，也容易造成内皮功能紊乱，导致冠状动脉循环的内皮依赖性血管舒张功能受损，可预测不良的心血管事件和长期结果。一氧化氮生物活性的减退，可能由多种不同的机制所致：内源性一氧化氮合成酶(eNOS)表达的减少，eNOS 的基质和辅助因子的缺乏，如 eNOS 等细胞信号变化的不适当激活，活性氧簇所致的一氧化氮降解的加速。

一氧化氮是重要的内皮细胞依赖性血管舒张因子，在血管张力和血管反应性调节中起着至关重要的作用。一氧化氮在内皮细胞内合成，由 eNOS 介导将左旋精氨酸转化为一氧化氮和左旋瓜氨酸(图 54-3)。一氧化氮从内皮细胞中弥散到血管平滑肌，增加了细胞内环磷鸟苷浓度，引起平滑肌松弛和动脉舒张。一氧化氮通过内皮细胞的网眼弥散出来，被循环中的血小板所吸收，阻止血小板黏附，轻微地抑制血小板聚集。一氧化氮也可影响基因转录，导致细胞表面黏附因子的异常表达，影响白细胞的激活、黏附和迁移。

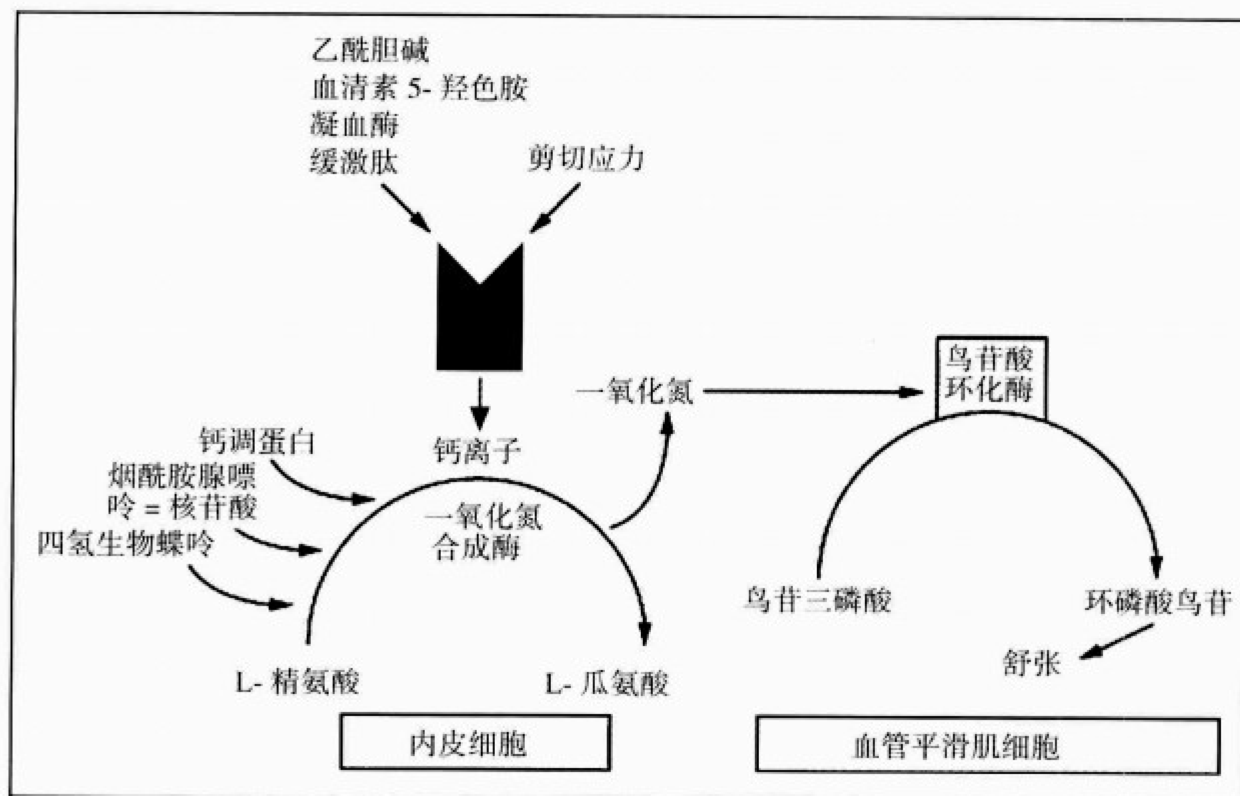


图 54-3 一氧化氮通路

引自：Kinlay and Ganz

内皮组织执行许多其他功能。内皮组织能分泌另一种有效的血管舒张剂-前列腺素和有效的血管收缩剂-内皮素Ⅰ(ET-Ⅰ)，更进一步地控制血管张力。内皮组织能分泌组织型纤溶酶原激活物，影响凝血。内皮组织还能调节内皮的通透性和其他血浆成分(图 54-4)。

传统的冠心病危险因素，包括高脂血症、吸烟、糖尿病和高血压，也与内皮功能异常有关。事实上，冠心病危险因素的数量，与内皮依赖性血管舒张功能下降有关。这是假设，内皮功能异常可触发动脉粥样硬化斑块的形成，典型的就是它多发生在动脉分叉处和其他血流产生涡流的部位。内皮独特的位置，使其能感应到动脉壁和循环血液界面之间的血流紊乱。如果内皮功能异常，就不能适当地调节血管活性，甚至分泌促炎症反应细胞因子和化学增活素，激活炎症反应，促使血流紊乱。随后，增强白细胞激活、提高了白细胞黏附因子表达，激活的白细胞和 LDL 进入内皮下空间(图 54-5)。进而，内皮功能异常可使平滑肌细胞增殖，并深入到无监控的中层和内膜下层。这些

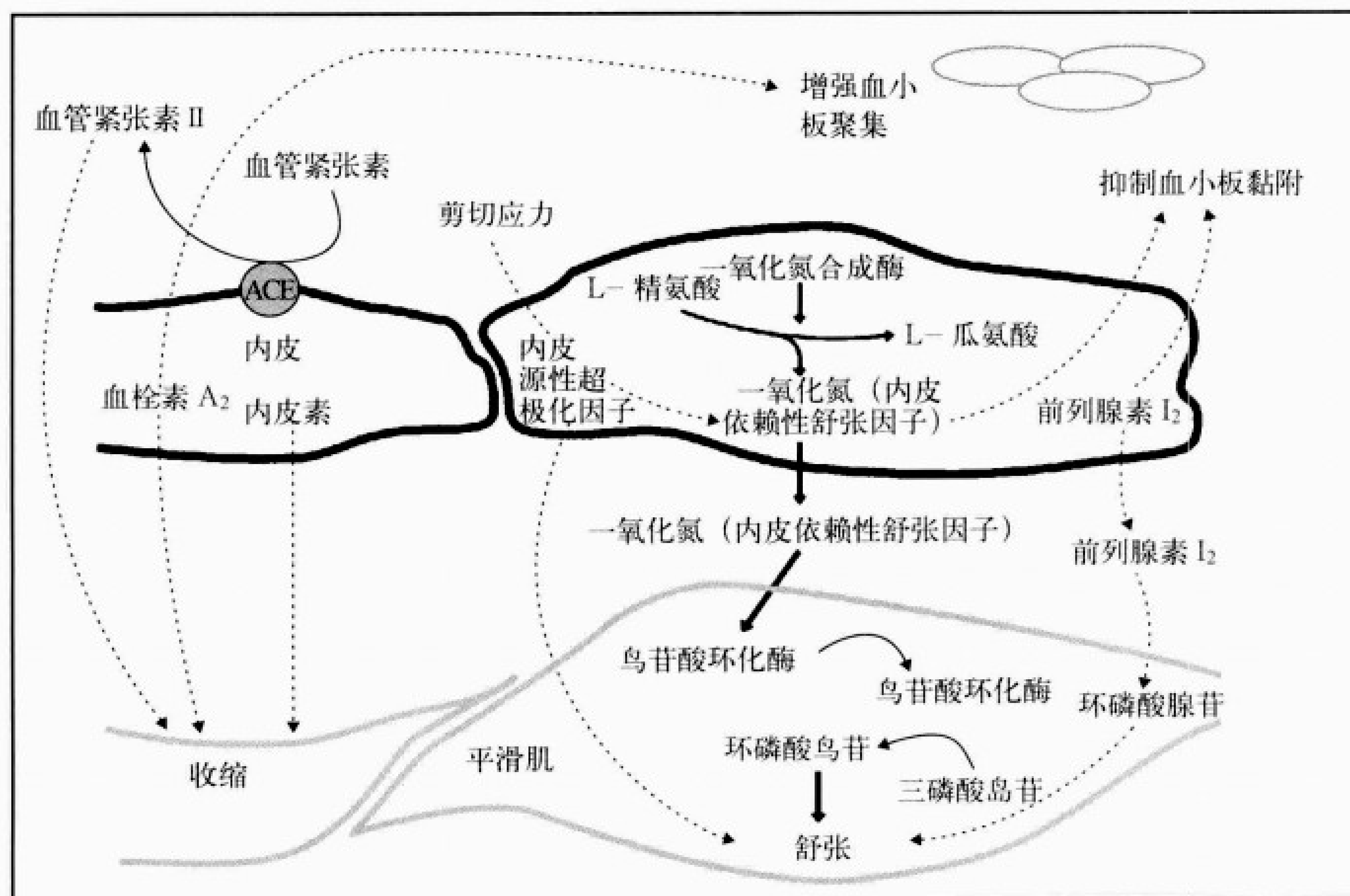


图 54-4 内皮依赖性扩张和制约因素

过程会被现存的危险因素所强化，也会对动脉粥样硬化进展起着非常重要的作用，其特征性表现为炎症和不稳定斑块。最后，已发生动脉粥样硬化的冠状动脉，其内皮依赖性血管舒张的受损，导致血管矛盾收缩，加重急性冠脉综合征期间的心肌缺血。

(二)急性冠脉综合征的发病机制

1. 斑块的发展进程和破裂　多达2/3急性冠脉综合征发生在冠脉狭窄不足50%的冠脉病变上，病变可能突然进展变成严重狭窄或完全闭塞。斑块破裂程度（溃疡、裂缝和腐蚀）或内容物暴露程度，决定动脉局部血栓形成的严重程度。这种突发不可预知的阶段性进展，大多数由于Ⅳ和Ⅴ型富含脂质的斑块破裂所致，随后血栓形成。这种破裂使斑块几何结构改变，导致斑块类型发生进展，造成急性症状和阻塞性冠状动脉综合征。斑块破裂似乎决定于被动和主动两个过程（图54-6）。被动的斑块破裂与物理力量有关，往往这种斑块的纤维帽最薄。对于偏心性斑块，斑块最薄处以及泡沫细胞入侵最严重处，通常是在斑块的肩部或者在斑块和邻近血管壁之间。炎症在斑块的破裂过程中起着非常积极活跃的作用，巨噬细胞分泌如基质金属蛋白酶（MMPs）等蛋白酶（胶原酶、明胶酶、间质溶解素等），降解细胞外基质。在冠状动脉粥样硬化病变中，发现了组织因子，一种可以促发外凝血系统瀑布链的低分子糖蛋白，提示细胞介导了血栓形成的机制。

2. 血栓形成　血栓形成包括两个相关的阶段：初始和继发止血阶段。止血的第一阶段是由血小板黏附于受损的血管和形成血小板血栓所触发（图54-7）。第二阶段涉及凝血系统的激活，凝血系统由一系列无活性的蛋白（酶原）组成，蛋白酶使这些无活性的蛋白降解，转变为有活性的酶，最终降解纤维蛋白原，使其转变为纤维蛋白，形成止血凝块（图54-8）。这两个阶段呈现动态的相互作用，因为激活的血小板为凝血酶提供了活性表面，最终形成的凝血酶又是血小板激动剂。

(1)血小板激活和聚集：在稳定斑块转变为不稳定斑块的过程中，血小板起着非常重要的作用。动脉粥样斑块破裂或溃疡，内膜下层基质（胶原和组织因子）暴露在血液中。血小板介导破裂斑块处的初始止血过程：第一步是血小板通过糖蛋白Ⅰb(GPⅠb)受体和 von Willebrand 因子而聚集，导致：①血小板变形，从光滑、平圆形变成有针骨

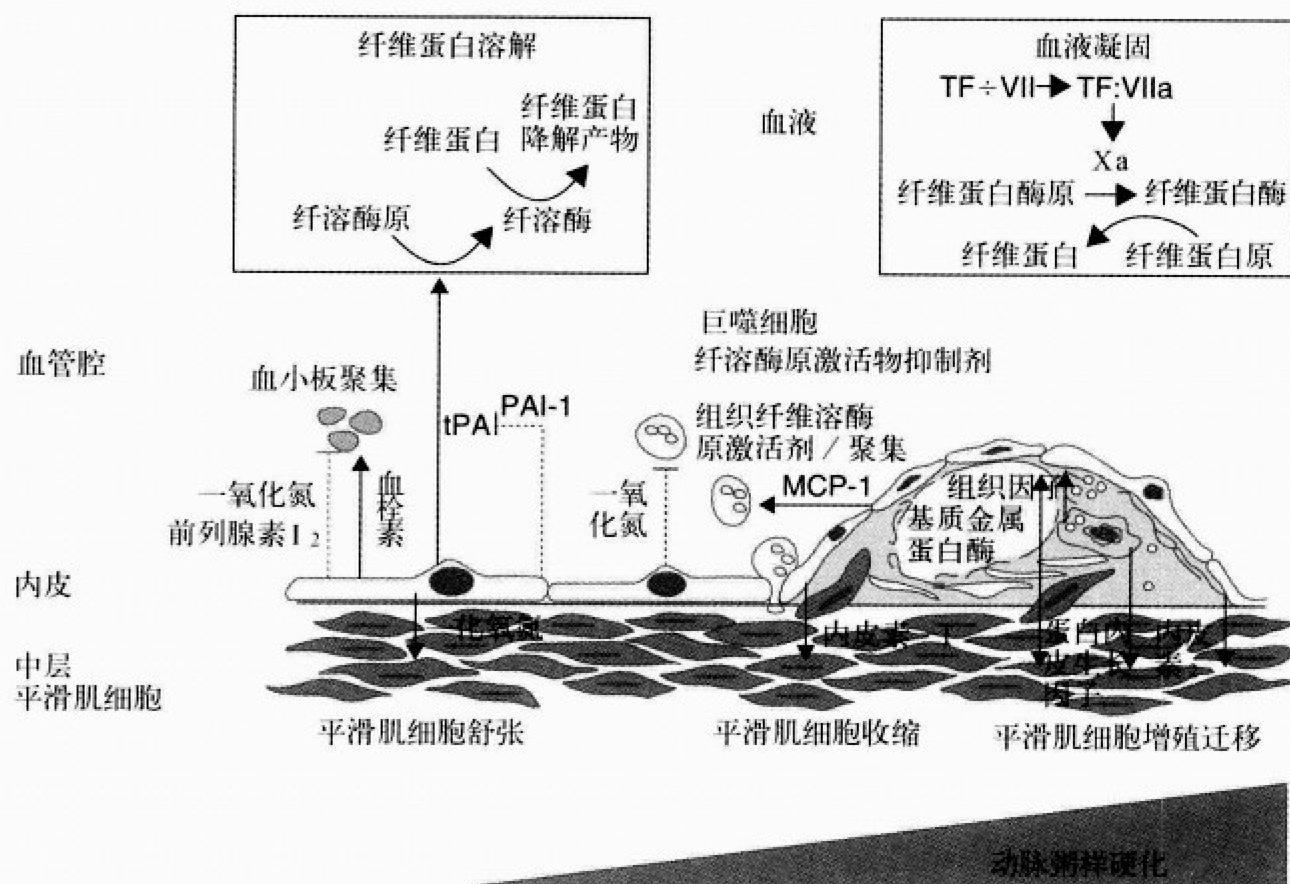


图 54-5 血管内皮影响调节血管张力的动态平衡，血栓、血小板功能、平滑肌细胞增殖和迁移(SMC)和血管舒缩

功能正常的内皮细胞(左)生产数种平衡，维持正常剪切条件，维持血管扩张(一氧化氮，NO)和血管收缩(内皮-1，ET-1)的平衡，避免过多的血小板聚集(一氧化氮和前列环素、I_2，PGI_2)通过纤维蛋白产物控制凝血系统(组织因子途径抑制物/组织因子)、纤溶蛋白溶解(组织型纤维溶酶原激活剂，t-PA/纤溶酶原激活物的抑制剂-1，PAI-1)。内皮功能失调(右)有利于巨噬细胞黏附和迁移(单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1))，斑块增长，诱使血管收缩。实线．刺激；虚线．抑制；引自：Corti, et al. With permission

的形状，这样增加了凝血过程所需要的表面积；②血小板中的α颗粒和致密颗粒的脱颗粒作用，释放血栓素(TXA_2)、5-羟色胺和其他聚集物和化学诱导物；③GP Ⅱb/Ⅲa受体在血小板表面上的表达，并具有活性，比如结合凝血酶。凝血过程的最后步骤是血小板聚集，形成血小板栓。凝血酶(或von Willebrand因子)与两个血小板上的激活的GP Ⅱb/Ⅲa受体结合，促进血小板聚集(见图54-7)。

血小板被膜是多糖-蛋白质复合物，内含许多不同类型的糖蛋白。这些糖蛋白对于血小板的功能来说至关重要，包括整合素和富含亮氨酸的糖蛋白。糖蛋白表面通过受体黏附蛋白和拮抗药来介导血小板黏附和聚集。血小板包含致密颗粒、α颗粒、肌纤蛋白丝、微管和开放的管状系统，它们在止血栓子的形成过程中起着各自的作用。

正常情况下，血小板在血液循环中未接触到有活性的界面，保持静止无活性的状态。然而，血管受损后，血小板就可以黏附到被暴露的内膜下结缔组织成分，血小板黏附是最早的活动，也是血小板性栓子形成过程中最重要的步骤。内膜下黏附蛋白胶原和纤维结合蛋白，易与血管性血友病(von Willebrand disease)因子相互作用，后者发生蛋白变性，这样血小板通过其表面的GP Ⅰa/Ⅱa和Ⅰc/Ⅱa受体与von Willebrand因子相结合。胶原是血管管壁中普遍存在的结构成分，为其他黏附蛋白的聚集提供重要的支撑。von Willebrand因子具有两个胶原结合点，这是血小板聚集所必需的，但是von Willebrand因子只是在高切应率的情况下发挥作用，而纤维结合蛋白在低切应率情况下起着非常重要作用。

血小板黏附后就会丧失原先的盘状形态，形

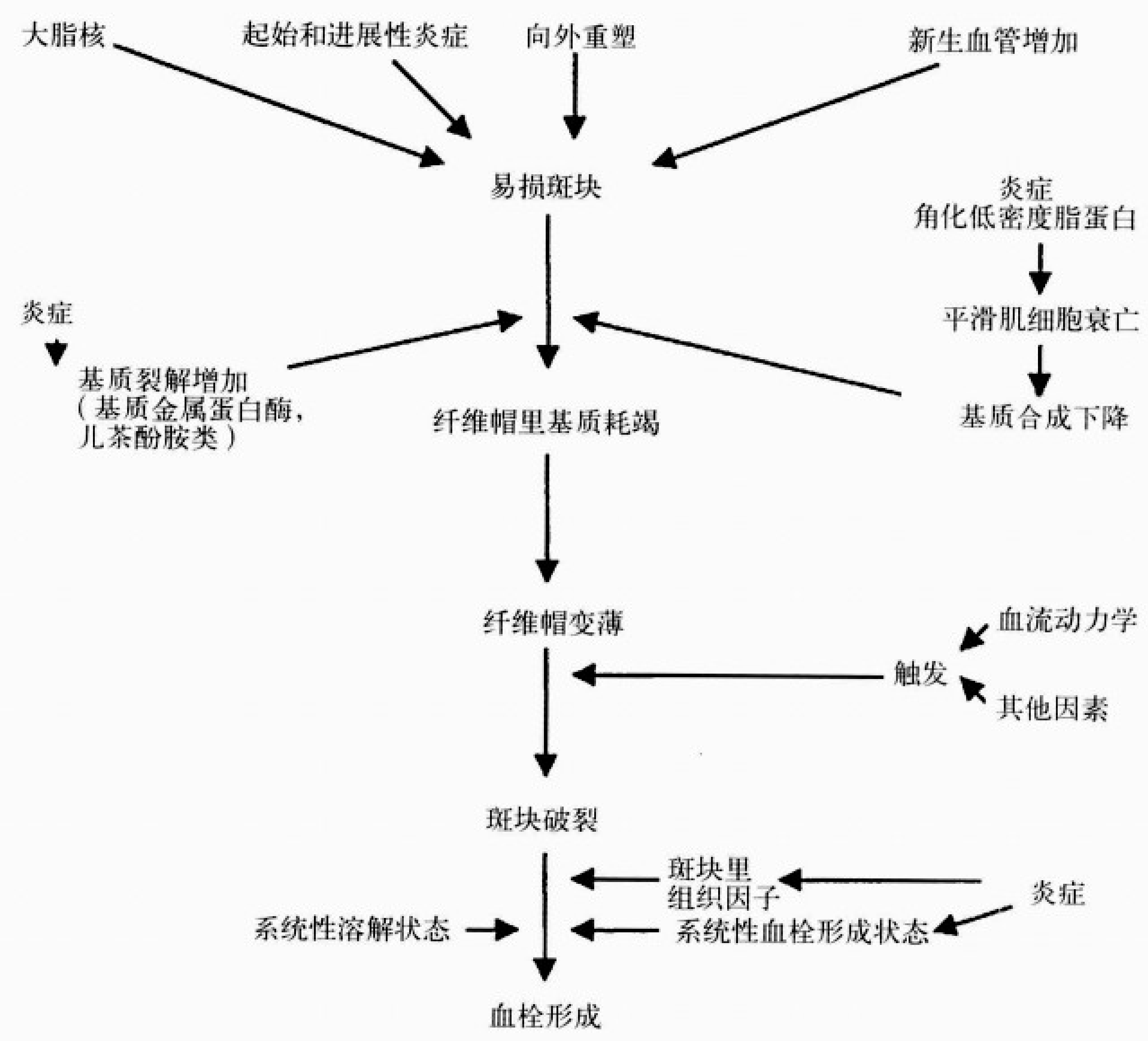


图 54-6　概念模型,展示斑块脆弱,破裂、血栓潜在的病理生理机制

引自:Shah

成可伸展的伪足,向受损的表面延伸。由于诸如胶原、凝血酶和去甲肾上腺素等激活因子的作用,已黏附的血小板被激活,表达其他的血小板受体,释放几种血小板颗粒中内含物。这种释放反应似乎被微管周围带的收缩所触发。在血小板里的颗粒,经颗粒膜弥散至管状系统后,再通过开放的管状系统释放,释放颗粒中的二磷腺苷(ADP)、血清素、β血小板球蛋白、血小板因子Ⅳ、血小板生长因子以及 TXA_2。

所释放的物质,尤其是 ADP 和 TXA_2,诱导血小板与血小板之间的黏附,称为血小板聚集。血小板聚集,使受伤部位的止血栓子增大,增集循环中更多的血小板,使血小板的单层细胞膜变形而聚集。聚集过程中血小板表面的 GP Ⅱb/Ⅲa 发生构象变化,有助于与血浆中的纤维蛋白原、纤维结合蛋白和血小板反应素等结合,连接血小板使其聚集更加紧密。

(2)血液凝固:当血小板聚集形成止血栓,凝血系统被激活。传统上,凝血过程分为两个途径:外源性凝血系统和内源性凝血系统(见图 54-8)。外源性凝血途径因组织因子释放所激活,在止血过程始发阶段起着决定性作用。最后 X 因子激活,形成凝血酶,使纤维蛋白原降解为纤维蛋白。

凝血酶在动脉止血过程中起着关键性作用:①在最终的共同路径中,将纤维蛋白原转化为纤维蛋白;②是血小板聚集的强烈刺激因子;③激活因子ⅩⅢ,联结和稳定纤维凝血块。凝血酶分子掺入冠状动脉栓子内,溶栓过程中在原病灶处可能再次形成血栓(如再闭塞或再梗死)。

凝血因子主要在血小板膜、其他激活的细胞膜上和组织因子间相互作用。因为血浆中这些物质的浓度低,循环中存在足够量的抑制物,促凝剂和凝血因子相互作用过程非常缓慢。激活的血小板在微循环中为受损伤的部位提供脂蛋白表面,

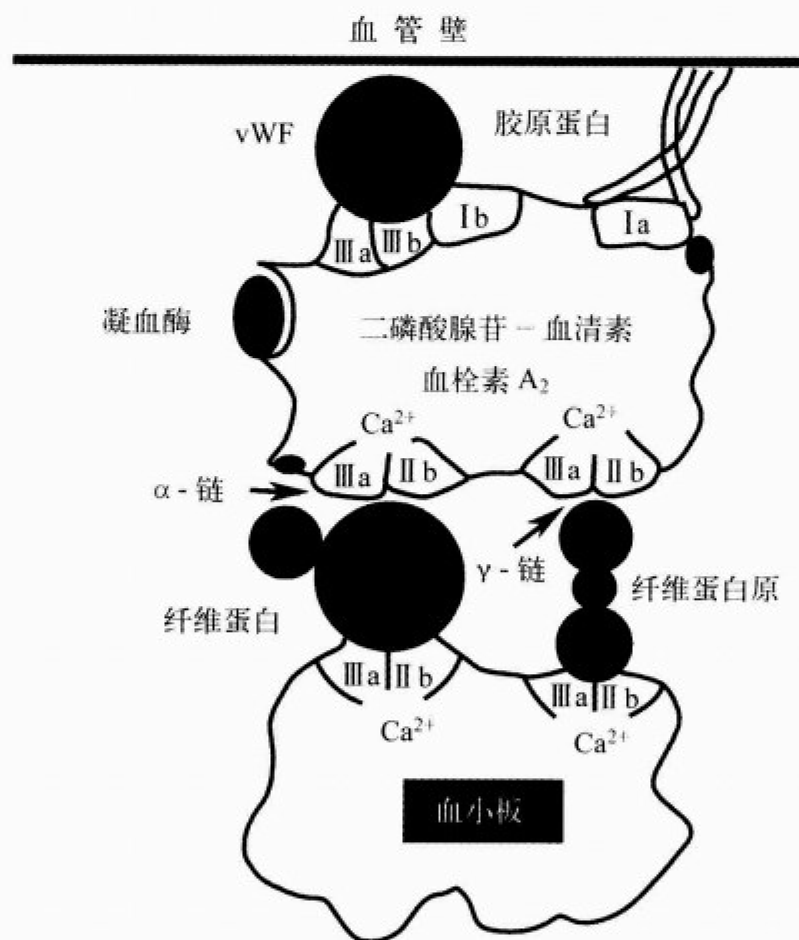


图 54-7 血小板膜受体（糖蛋白、Ⅰa、Ⅰb、第Ⅱb/Ⅲa 部），大分子黏合剂、破坏血管壁间的交互作用

血小板活化依赖通路．1. 胶原蛋白；2. 凝血酶；ADP 和血清素；3、4. 血栓素 A_2（TXA_2）

凝血因子汇集，磷脂暴露在血液中。同时激活的因子Ⅴ、Ⅷ、Ⅸ和Ⅹ也暴露出高结合位点。

主要通过限制性的蛋白降解过程，凝血因子依次被激活。A 跟随某一罗马字母之后（如因子Ⅶa）就意味着该因子处于激活状态，而不是自然状态下的前体物质（如因子Ⅹ）。所有激活物都是血清中的蛋白酶：它们裂解其特殊部位的氨基酸链，使其转变成另一种激活的凝血因子（“瀑布”学说）。组织因子因子Ⅴ、因子Ⅷ和高分子量的激肽原不是前体酶，作为共同因子起作用。它们被认为是调解蛋白，影响反应速度。这些共同因子（除组织因子以外）仍需轻微的蛋白水解后方可激活，而血管外的因子Ⅹ必须通过外源性凝血途径，与血液接触后才能起作用。

（3）凝血系统的内源性凝血途径：激活因子Ⅻ、Ⅺ、Ⅹ和因子Ⅸ：参与内源性凝血系统的因子全部都在循环血液中，同血小板和（或）内膜下凝血成分接触后，激发连锁反应。这个早期接触阶段涉及因子Ⅻ、因子Ⅺ、前激肽释放酶和高分子量激肽原在异物的表面（不是正常的内膜或血细胞）的相互作用。

因子Ⅺ和前激肽释放酶形成高分子量激肽原的复合体，存在于血浆中，这些复合体作为高分子量激肽原的一部分结合在表面。高分子量激肽原转运因子Ⅺ和前激肽释放酶到适当的表面。表面结合可能将因子Ⅻ、前激肽释放酶和因子Ⅺ带入紧密的空间定位。因子Ⅻ与负电荷表面结合，也可以使分子更易于蛋白裂解。起初，微量的因子Ⅻa 可能激发微量的前激肽释放酶，裂解单个肽链，转化为激肽释放酶。激肽释放酶快速地激活因子Ⅻ，经过正反馈生成更多的激肽释放酶。这两种表面结合分子的相互激活持续不断，直到这两种分子局部耗竭为止。

在体外，因子Ⅻa 转化其后的凝血瀑布链因子，将因子Ⅺ从酶原形式转变为活性酶。因子Ⅺ也可在循环中与高分子激肽原形成复合物，高分

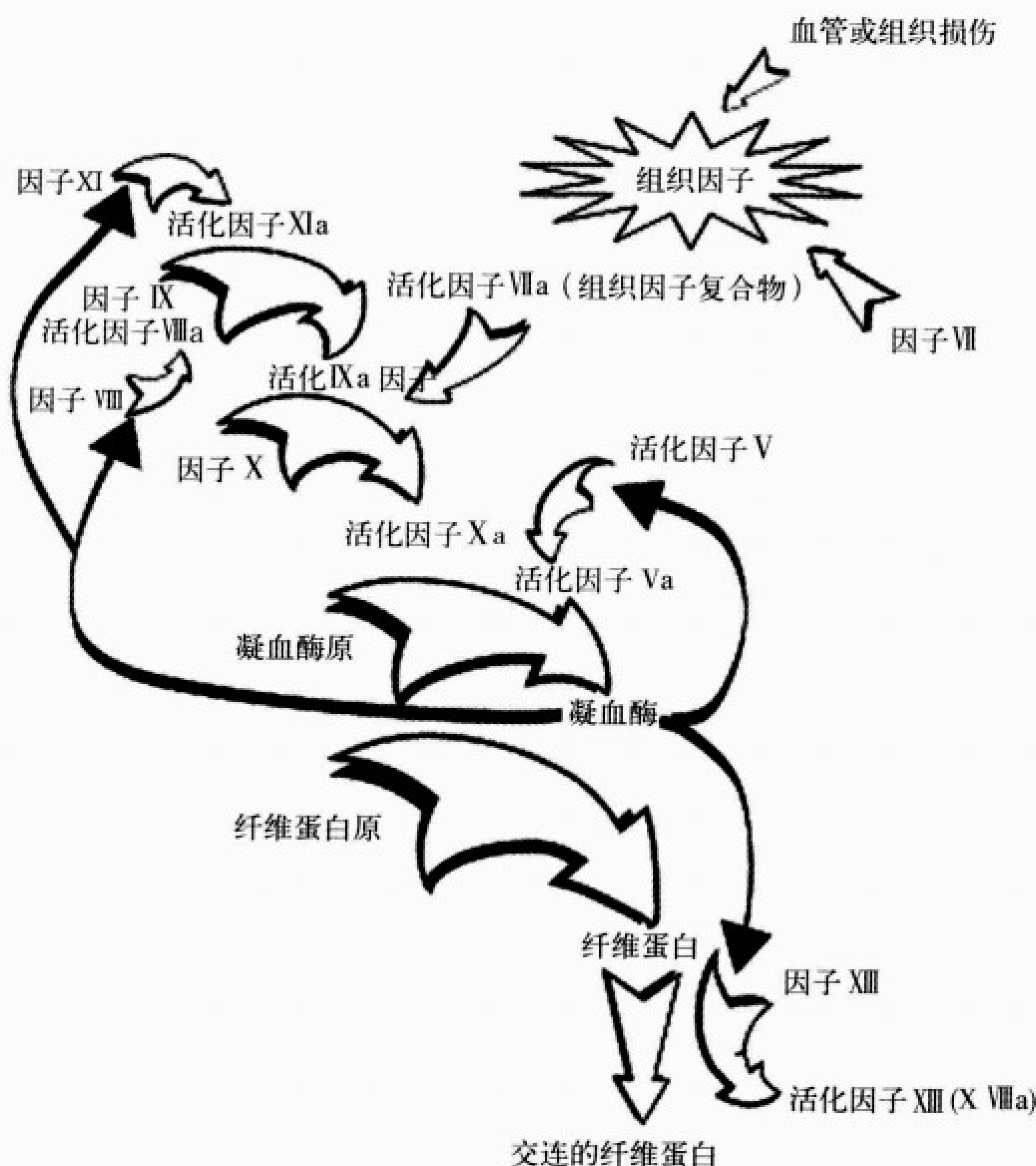


图 54-8　凝血瀑布学说，内在和外在的途径

引自：Cohen.

子激肽原的蛋白可作为辅助蛋白，携带血液中的因子Ⅻ和Ⅺ。

因子Ⅺa 与高分子激肽原表面结合，在钙依赖性二步反应中激活因子Ⅸ。每条因子Ⅺa 轻链包含一个催化部位，重链与因子Ⅸ和高分子激肽原的结合部位相结合。钙离子与因子Ⅸ（维生素K 依赖的蛋白）诱导这种分子构象变化，使其更易与因子Ⅺa 的重链结合，这种分子构象变化，对维护因子Ⅸ激活处于理想的速度非常必要。激活的因子Ⅸ、凝血酶修饰的因子Ⅷ、负电荷磷脂（如激活的血小板）和钙离子形成多分子复合物，称为 X 复合酶（Tenase），直接激活因子 X。

（4）凝血系统的外源性（组织因子）凝血途径：激活因子Ⅶ和因子 X。在外源性凝血系统中，结合于膜上的组织因子在钙离子存在下，启动一系列反应，和因子Ⅶ形成复合体。组织因子是一种二聚体，这种二聚体是由两个相同并相互作用的酶的结合位点亚单位组成。它位于非血管细胞表面，和从细胞脱落下来的微泡中。组织因子是完整的膜性蛋白，由促凝剂具有活性所必需的蛋白和磷脂组成。因子Ⅶ是具有单链的蛋白质，本身已经具有某些酶的活性，能和组织因子形成复合物。通过清除一个精氨酸带，因子Ⅶ分子被裂解为由二硫键相连接的轻链和重链（包含活性成分）。这样，因子Ⅶ的凝血活性增加了约 100 倍。然而，因子Ⅶ只有结合组织因子后，方能起作用。组织因子-因子Ⅶa 复合体与底物（因子 X）结合，引导Ⅶa 构象变化，与组织因子的结合更加紧密，预防因子Ⅶa 与组织因子分离。组织因子-因子Ⅶa 复合体可直接激活因子 X、因子Ⅸ和因子Ⅺ，将内源性凝血激活途径和外源性凝血激活途径联系起来，在凝血过程的激活中起到“领航者”的作

用。组织因子作为辅助因子，通过诱导Ⅶa的构象变化加速这种反应。

(5)共同途径：凝血酶原酶、凝血酶原和凝血酶。因子Ⅴ位于外源性激活途径和内源性激活途径的交叉路口。这意味着因子Ⅴ既能被Tenase复合体（因子Ⅸa、磷脂、因子Ⅷa和钙离子）激活，也能被组织因子-因子Ⅶa复合体所激活，都是裂解因子Ⅹ的一个肽链，释放活性肽，暴露重链上的活性部位。作为Tenase复合体的一部分，因子Ⅸa具有这样的酶活性位点。凝血酶、因子Xa或因子Ⅸa使Ⅷ与von Willebrand因子分离，因子Ⅷ发生构象变化，能使因子Ⅸa激活因子Ⅹ的速率增加10 000倍。因子Ⅷa没有酶的活性，是个辅助蛋白（辅助因子），与磷脂囊泡结合，为血小板膜提供丝氨酸磷脂。事实上，激活的血小板为因子Ⅷ提供的特异结合位点，和在血小板激活过程中为了表达因子Ⅷ的结合位点不同。

为了充分发挥作用，因子Xa必须与因子Va形成化学当量1∶1的复合体，可以使被因子Xa激活的凝血酶功能增加30万倍。正常血浆中的因子Ⅴ处于非活性状态，它的激活需要由凝血酶或作用较弱的因子Xa所介导的3次酶裂解。因子Va和因子Xa在阴离子磷脂上相联结称为凝血酶原酶。因子Va使这种周转（Kcat）增加1 000倍，这意味着通过这种酶作用于底物的方法，可使凝血酶分子的生成量增加约1 000倍。

多分子的凝血酶原酶复合体，最先裂解凝血酶原分子的一个氨基酸片段，形成中间凝血酶。这种中间分子仍保存膜的结构，缺乏促凝血性质。为了获得充分的活性，必须再裂解一个氨基酸，形成a凝血酶，从细胞表面释放出来。

凝血酶生成，表示凝血瀑布过程已经到达了高潮，它对纤维蛋白原的作用富有戏剧性，因为血栓形成是个可看到的过程。凝血酶可促使新凝血酶的生成（图54-9），通过这样的自身正反馈，凝血酶的生成呈非线性表现。另外，凝血酶是其他许多作用的中枢环节。凝血酶作用于血小板，使血小板释放因子Ⅴ，以及其在血小板内表面进行跨膜螺旋运动（膜脂双层中的脂分子从一个单层翻转到另一单层的运动方式）。凝血酶激活四种辅助因子或辅助蛋白中的三种（因子Ⅴ、因子Ⅷ和血栓调节蛋白），但不能激活组织因子。凝血酶进一步激活因子ⅩⅢ，增加纤维蛋白张力，使其具有抗溶栓作用。凝血酶能增加内皮细胞生成和释放前列环素、NO、ADP和纤溶酶原激活物抑制剂（PAI-1），防止微循环中血栓形成。凝血酶通过血栓调节蛋白即蛋白C和蛋白S系统，负反馈地抑制自身的生成。凝血酶还涉及到其他生物效应，比如趋化作用和有丝分裂。凝血酶还可引发潜在的对成纤维细胞，和巨噬细胞的促有丝分裂反应，调节血管损伤部位的炎症反应。

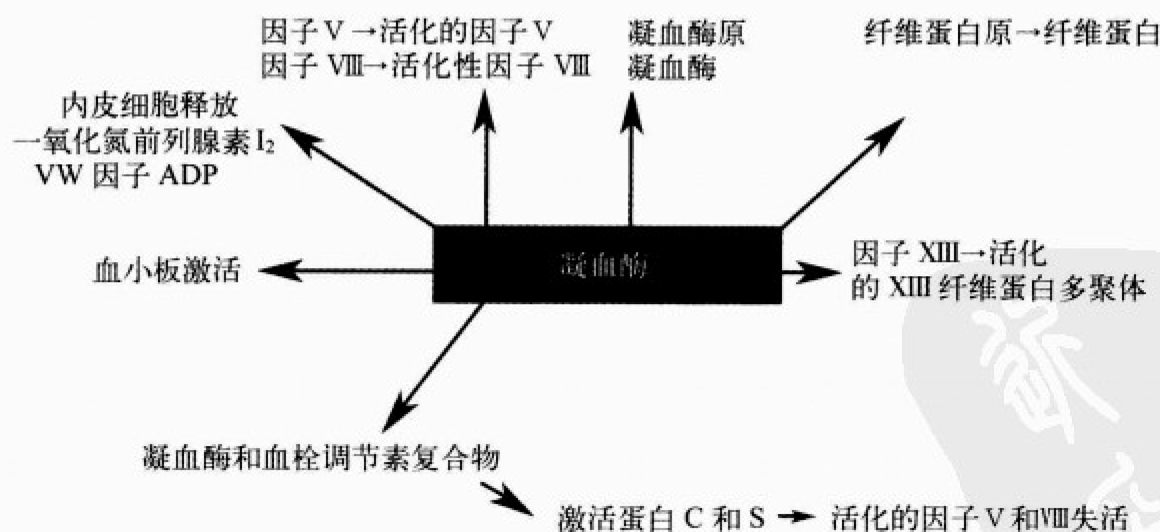


图54-9　凝血酶是凝血酶类的关键，负责正面活化、快速活化血小板和内皮细胞，其活化物间接透过血栓

(6)纤维蛋白原转化为纤维蛋白：纤维蛋白靠二硫键相连接的一对大分子。凝血酶将这对大分子分离，释放两段小氨基酸肽A（FPA）和两段小纤维蛋白肽B（FPB），使纤维蛋白原转化为仍然

可溶的纤维蛋白单体。FPA的释放，使纤维蛋白原分子的中心区域(E区)的多聚合体部位暴露出来，与另一纤维单体外显区(D区)的补充位点相结合，形成交错、重叠、双链原纤维。FPB的释放相对缓慢，暴露出一个非独立的部位，为非共价分子间的相互作用提供场所，致使纤维蛋白单体之间相互调整。随后纤维蛋白侧向连接，这样，通过无酶过程，网状结构越来越厚，形成越来越多的分支。这些成对的纤维蛋白称为纤维蛋白聚合体，始终保持可溶性，除非它们变过大和沉淀。纤维蛋白胶体形成血栓的骨架，网络红细胞和白细胞。

纤维蛋白结构的稳定性，是通过共价交叉连接所维护的。凝血酶激活因子XIII(纤维蛋白稳定因子)，一种转谷氨酰胺酶，在钙的存在下，形成赖氨酸(供体)和谷氨酸(受体)侧链之间的肽链。结果，赖氨酸穿过连接，使血栓变得更牢固，更能抵御溶栓的作用。应当注意与纤维蛋白相结合的凝血酶(大约占所生成的40%)，具有促凝作用和激活血小板的特性，因循环中的肝素-抗凝血酶Ⅲ保护，而处于非激活状态。当血栓溶解时，纤维结合的凝血酶被释放，再形成血栓。注意，两种血浆蛋白(纤维结合蛋白和α_2纤溶酶抑制药)也能通过因子XIIIa共价结合，参与纤维蛋白网的形成。

3. 纤溶系统 纤溶系统对于清除多余的纤维蛋白沉积，和保持血管开放方面，十分必要。纤溶系统由纤溶酶原、纤溶酶和纤溶酶原激活物组成。纤溶酶原是单链的糖蛋白，由七个结构区域构成。经裂解两条丝氨酸蛋白酶之间的单一肽片段，将纤溶酶原裂解为两条蛋白酶，称为纤溶酶。纤溶酶消化许多蛋白，包括纤维蛋白、纤维蛋白原、因子Ⅴ和因子Ⅷ，也能消化酯类和氨基酸。

许多被称为纤溶酶原激活剂的物质，促使纤溶酶原转化为纤溶酶。人类血液循环中，最基本的纤溶酶原激活剂，是组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)，它是一种含70kDa丝氨酸蛋白酶，本身包含单一的多聚肽链。t-PA中独特的区域涉及到几种酶的功能，包括与纤维蛋白、纤维蛋白特异性纤溶激活剂相结合，体外快速清除，以及与内皮细胞受体相结合。因为纤维蛋白不仅仅同t-PA和纤溶酶原结合，也增加了t-PA和纤溶酶原的亲和性，所以纤维蛋白的存在，显然能增加t-PA激活纤溶酶原的特性。纤维蛋白似乎在其表面集中t-PA和纤溶酶原，以增强它们之间的相互作用。在纤维蛋白表面形成的纤溶酶中，与赖氨酸结合的活性位点，常常被占据着，以免α_2抗纤溶物质产生抑制作用。

二、纤 溶 剂

所有的纤溶药物都是纤溶酶原激活剂，将纤溶酶原转化为纤溶酶；有些药物对于人类是自然的内源性激活剂(例如t-PA)，另一些药物不是(如链激酶)(图54-10)。在19世纪80年代晚期和90年代早期，展开了溶栓剂再灌注的纪元，有多项研究显示，链激酶治疗急性ST段抬高的心肌梗死，可降低死亡率。此后，有显示更早地应用溶栓药使血管得到再灌注，可以提高生存率的病例报告(图54-11)。并认识到时间是拯救濒死心肌和降低死亡率的关键因素，导致在溶栓药物方面进行更深入的研究。较快速而简单的静脉推注溶栓药物的方案，可以缩短从就诊到用药的时间，减少医疗错误，使院前溶栓成为可能。GPⅡb/Ⅲa抑制药，和减少剂量的，具有溶解血栓不同成分溶栓药的联合治疗，也可能是另一种快速有效地开通闭塞血管有效的方法。最后，易化经皮冠状动脉介入术(PCI)，即联合使用药物和介入两种再灌注方法，可能获得更早的和更完全的血运重建，因而有效地限制梗死大小，改善预后。

(一)链激酶

链激酶是从几种溶血性链球菌提取的无酶活性蛋白，由414个氨基酸组成的多聚肽链，分子量约50 000Da。链激酶不能直接裂解肽链，但通过三个非直接的步骤可将纤溶酶原降解为纤溶酶：第一步骤，链激酶与纤溶酶原形成纤溶酶-链激酶复合体。第二步，这个活性中心催化纤溶酶原为纤溶酶，最后，纤溶酶-链激酶分子转为纤溶酶-链激酶复合物。纤溶酶-链激酶复合体活性部位残留体与纤溶酶分子的活性部位残留体相似，但是纤溶酶不能激活纤溶酶原，而纤溶酶-链激酶复合体不被α_2抗纤溶酶所抑制。

大多数人，可以检测到循环的链激酶中和抗体，可能是以往受到β溶血性链球菌感染之故。因而使用链激酶溶栓治疗时，应当注射足够的剂量以中和这些抗体。在链激酶治疗后的几天里，抗链激酶的抗体滴数升高至注射前的50～100倍，

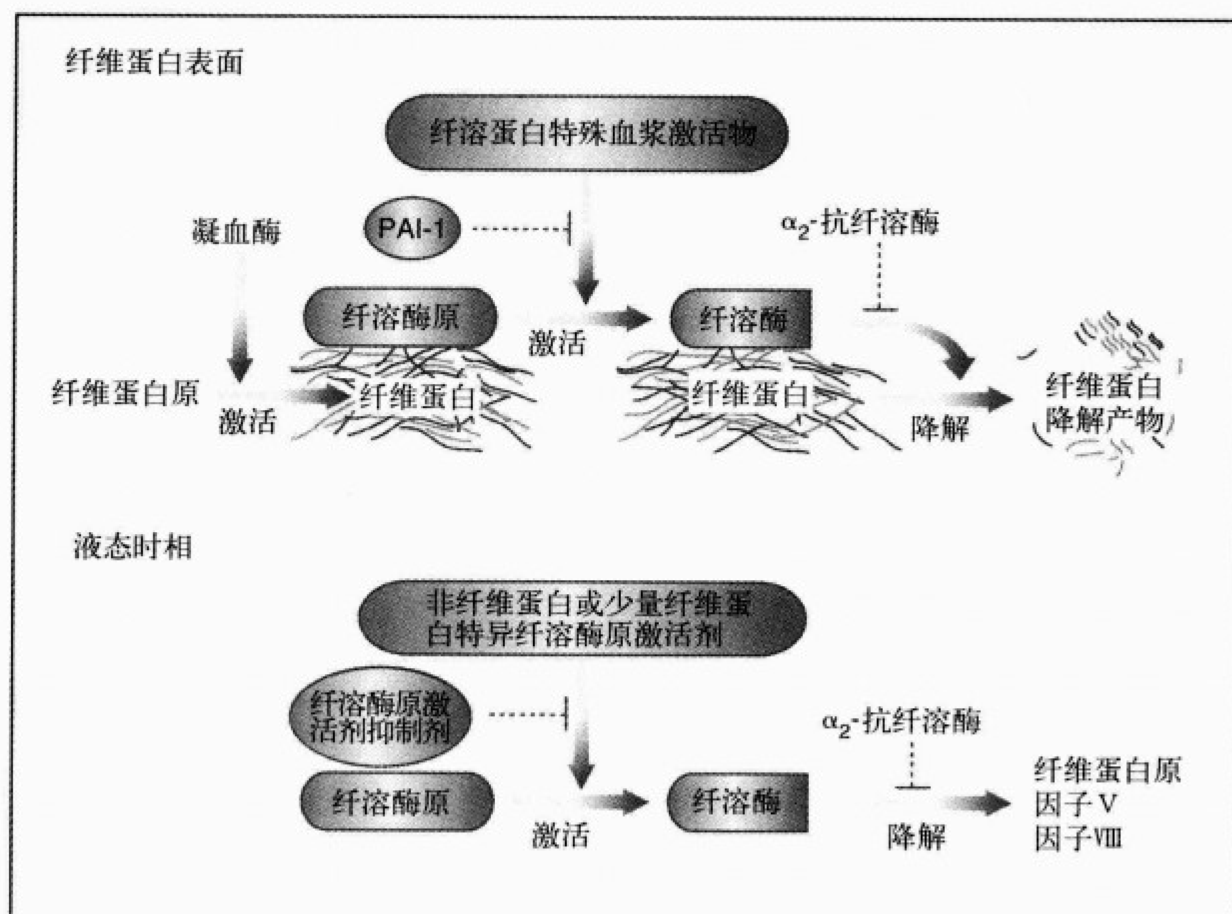


图 54-10　纤溶系统成分

纤溶酶由内在或外在转化为激活纤溶酶，从而降解为纤维蛋白。许多纤维特异激活物优先激活在纤维蛋白表面的血纤维蛋白溶酶原。而非纤维蛋白或非特异激活物诱导全身广泛纤溶酶原激活纤溶酶原活化，几种血浆蛋白的降解物包括纤维蛋白原，因子Ⅴ、Ⅷ因子。纤溶酶原激活抑制药(PAI)和 α_2-抗丝氨酸蛋白酶抑制药，血纤维蛋白溶酶是丝氨酸蛋白酶抑制药，后者是纤溶酶原激活药和血纤维蛋白溶酶的抑制药。引自：Llevadot ，*et al*. With permission

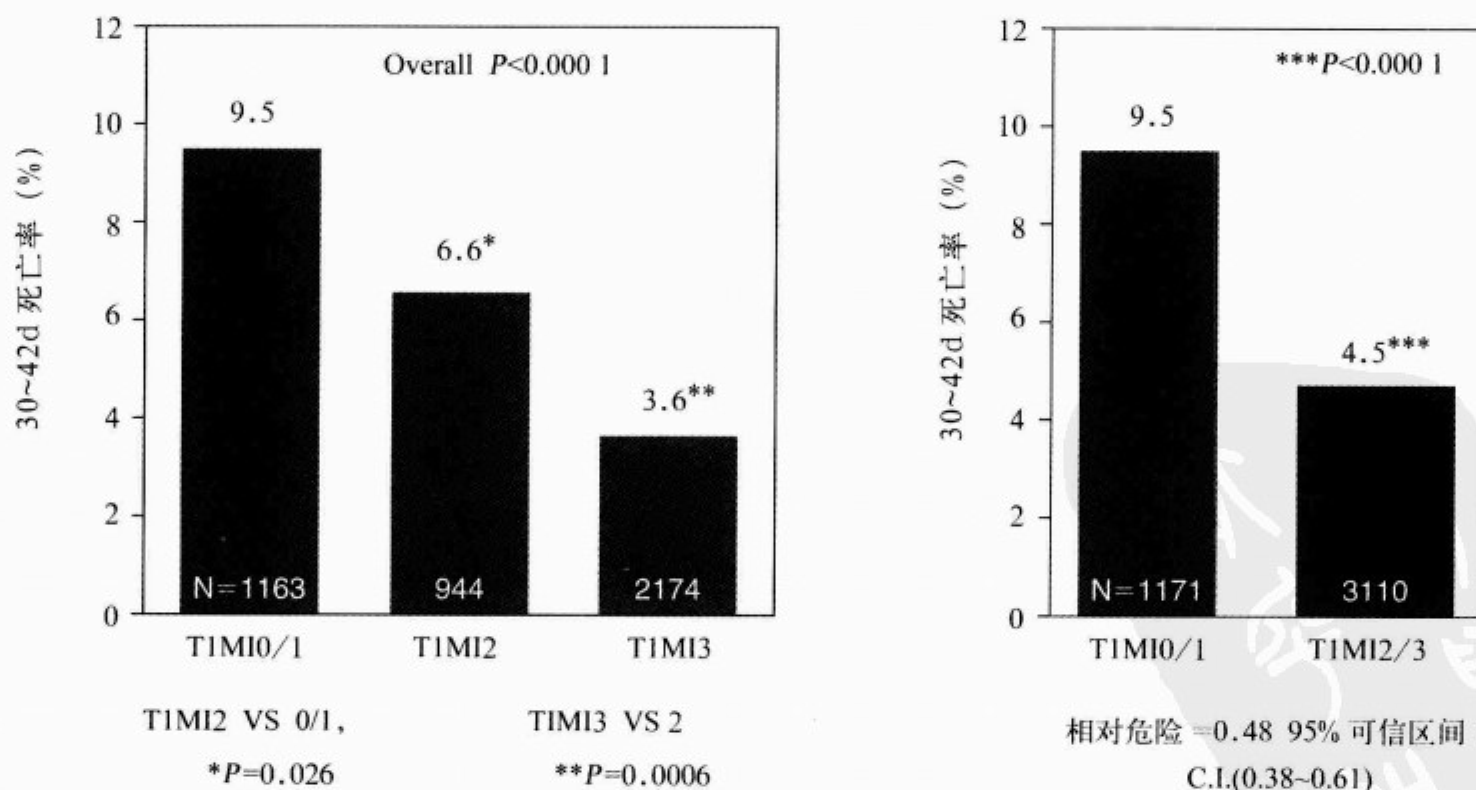


图 54-11　从 13 个临床研究的 4 000 例患者的结果显示，在 90min 时，TIMI 血流分级与死亡率的关系

引自：Cannon. With permission

并在高浓度上维持4～6个月。治疗4年后，也可以检测出抗体，因此不建议重复使用链激酶。

临床试验显示，与没有使用血栓溶解药相比较，在1h内静脉使用1.5万U链激酶可显著地降低死亡率。在GISSI-I试验中，急性心肌梗死患者在12h内使用链激酶，可使死亡率降低19%。在ISIS-3研究中，链激酶获得了与3h内使用t-PA相同的死亡率，不管使用t-PA时有无皮下注射肝素。在开放闭塞冠状动脉的全球性战略试验研究(GUSTO-1)中，链激酶疗效不如t-PA，试验中，t-PA采用了90min内加速注射，随后使用肝素维持静脉的方案。

(二)阿尼普酶(含复合纤溶酶链激酶)

APSAC(Anistreplase)研制时，就是以靠接触反应中心而产生特异的可逆化学保护作用，进而控制纤维酶原-链激酶复合物酶活性为目的的(添加了p酰甲氧苯基团)。阿尼普酶是一种介于链激酶和人类Lys纤溶酶原之间的等分子量，而非共价复合物。它的接触反应中心位于分子终末节段的羧基。纤溶酶原-链激酶复合物是一种有效的纤溶酶原激活剂。阿尼普酶脱去酰基后就使接触反应中心暴露，进而使纤溶酶原转化成了纤溶酶。阿尼普酶的脱酰化，发生在循环中和纤维蛋白表面，在它对纤维的特异性，最佳的仅在边缘。它的血浆半衰期为70min，对比之下，在给予链激酶后纤溶酶原-链激酶复合物在体内只有25min。因为阿尼普酶以链激酶为基础，那些具有高浓度抗链激酶抗体滴度的患者，对此就没有反应了，阿尼普酶在2～3周之内引起显著的链激酶抗体的升高。

在AIMS试验中，与安慰剂相比，阿尼普酶减少了死亡率。在TIMI4试验中，60～90min的TIMI3级，血流次于快速的t-PA效果，其他的临床终点也一样。由于它是一次推注式给药(30U在2～5min内给完)，阿尼普酶曾用于几个院前溶栓临床试验，与院内基础治疗相比，显示了有益的作用。但由于价格太高(即接近t-PA)，以及它与t-PA相比，处于劣势的通畅效果，使它的利用明显减少。

(三)尿激酶(Urokinase)

双链尿激酶型纤溶酶原激活剂，是一种类似胰蛋白酶的含有两条多肽链的丝氨酸蛋白酶。它依靠米-曼(Michaelis-Menten)动力学直接激活纤溶酶原，而对纤维蛋白没有特异亲和力，它对于激活纤维蛋白和循环中的纤溶酶原没有显著差异性。用双链尿激酶型纤溶酶原激活剂(tcu-PA)治疗后，可发生广泛的纤溶酶原激活和抗α_2-纤溶酶作用，导致血浆中多种蛋白的消耗、包括纤维蛋白原、因子Ⅴ、因子Ⅷ。

(四)尿激酶原(Prourokinase)

单链的尿激酶型纤溶酶原激活剂(scu-PA，尿激酶原)是一种自然存在的人体蛋白，它首先从自然资源中分离出来，然后通过重组DNA技术产生。糖化的自然scu-PA是一种分子量为54 000Da的单链糖蛋白，它包括411氨基酸残基。它的N-ferminal端片断与其他蛋白的生长因子片断一样，其后有一个“kringle”片断，与凝血系统中纤溶酶原、t-PA及其他蛋白一样。然而，二硫键结合的kringle片断，不包含赖氨酸结合位点，它也不能将纤维蛋白结合特性转换为酶。

scu-PA是尿激酶的自然的酶原前体，靠纤溶酶的有限水解或Lys-Ile肽键的激肽释放酶，将分子转化成双链形式，其间由一个，对纤维蛋白肽的活性很重要的二硫键连接。在Lys-Lys位置增加蛋白质水解后，可获得完全激活的scu-PA衍生物。在净化系统中，scu-PA只有1%的内源性tcu-PA纤溶酶原激活作用。在人类离体的血浆凝血块消散过程中，将邻近的凝血块的scu-PA转化为tcu-PA，包括很有意义的正反馈机制。在scu-PA，特异性Glu-Leu肽键的水解，产生分子量为32 000的低分子量scu-PA(scu-PA-32k)。另一方面，凝血酶分解了scu-PA中的Arg-Phe肽键，从而产生了一个无活性的双链分子。

沙芦普酶(Saruplase)就是目前应用于临床试验中的scu-PA的商业产品，沙芦普酶使用方法为，首先，20mg一次推注式给药，接着60min内滴注60mg，或单独80mg静脉推注，此两种方案在临床应用中意义相同。与肝素合用时，提高了血管开通率，这一药物在美国还没有获批准。

(五)t-PA——组织型纤溶酶原激活药

自然的t-PA是一种分子量为70 000的丝氨酸蛋白酶，它含有一个包括527个氨基酸的多肽链。t-PA被凝血酶水解Arg-Ile肽键而转化成双链形式，双链间由二硫键相连。临床使用的t-PA

主要依靠重组 DNA 技术合成，主要由单链形式组成。

t-PA 的 NH_2 末端节段区，由四个组织特性相似的片断组成。4～50 残基(F 片断)与纤维结合素的“手指片断”相似，50～87 残基(E 片断)与人类表皮生长因子相似，其余两个节段，包括87～176 残基和 176～262 残基(K1 和 K2 片断)与纤溶酶原的 5 个 kringle 环的结构相似(图 54-12)。包含 276～527 残基的区域与其他丝氨酸蛋白酶相似，内含由 His，Asp 和 Ser 组成的催化位点。t-PA 对纤维蛋白有特异的亲和力，这由手指片断及 A 链的第二 kringle 节段所介导。赖氨酸结合靶点，参与纤维蛋白和 K2 片断的相互作用，而不是参与纤维蛋白和其手指片断的相互作用中。t-PA 的酶活性所需要的结构，全部都在 B 链中。

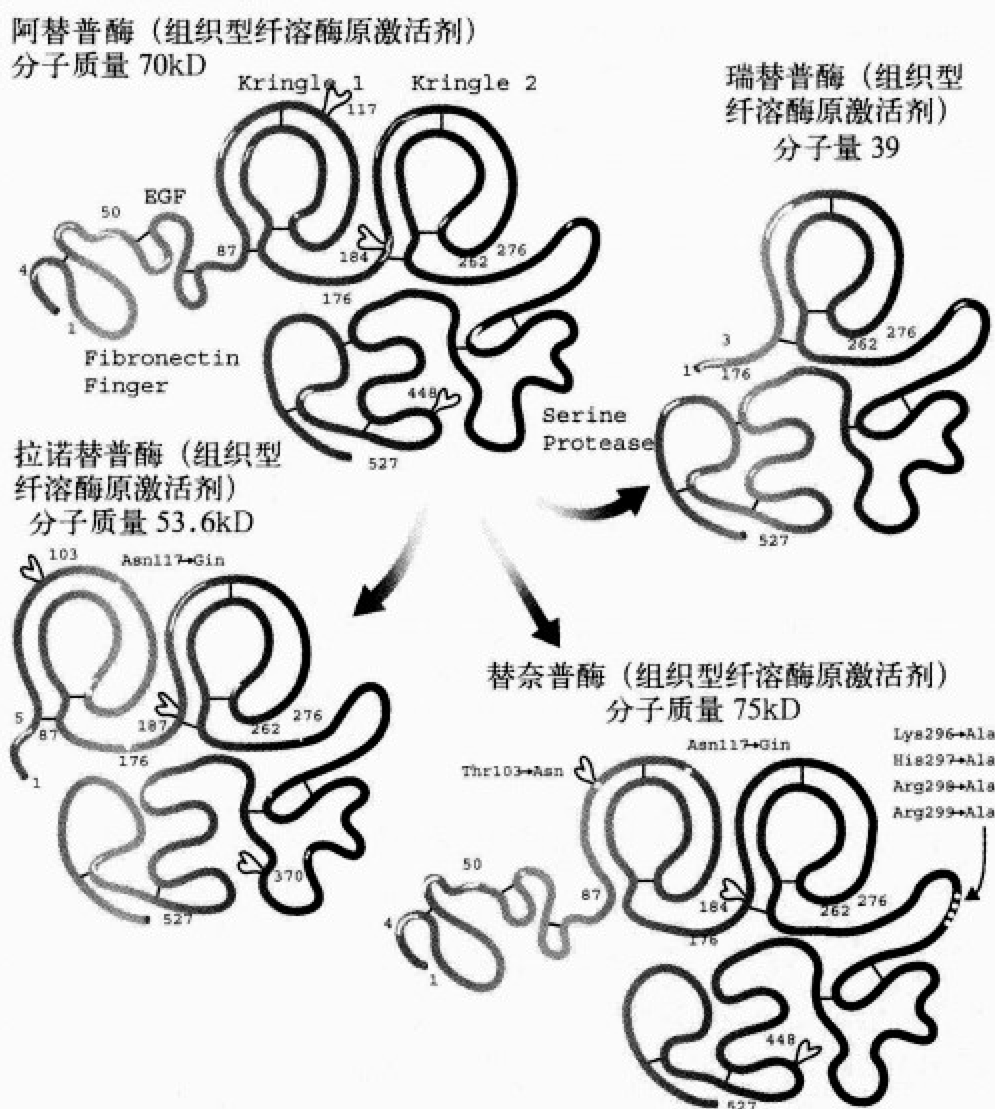


图 54-12 组织型纤溶酶原激活剂的结构(t-PA)、组织型纤溶酶原激活剂的突变剂(rt-PA)，蓝替普酶(tenecteplase)替奈普酶(TNK-t-PA)

引自：Llevadot，et al.

不管有无纤维蛋白存在，t-PA 激活纤溶酶原的过程均遵循 Michaelis-Menten 酶动力学原理。纤维蛋白的存在提高了 t-PA 激活纤溶酶原的效能，增加了 2～3 个数量级。纤维蛋白为 t-PA 和纤溶酶原提供了连续有序的吸附表面，形成循环三元络合物。纤维蛋白使 t-PA 和底物之间额外的相互作用，实质上提高了局部纤溶酶原的浓度。在纤维蛋白存在的情况下，t-PA 与纤溶酶原的高度亲和力，使它们对纤维蛋白凝血块发挥有效作用，而在外周血浆中，则无类似作用，纤维蛋白表面的纤溶酶，同时存在着赖氨酸结合位点和已被占据的激活位点，其活性只是缓慢地被 α_2 抗凝血酶(半衰期 10～100s)所抑制。相反的，血浆中游离的凝血酶一旦形成后，将迅速为 α_2 抗凝血酶(半衰期约 0.1s)所抑制，因此溶解纤维蛋白的过程，似乎是被纤维蛋白所触发和限制。

1. 前导研究：剂量范围和安全性　在关于 t-PA 早先的前导研究后，TIMI-1 试验使用了 t-PA 和静脉内链激酶做对照，290 例急性心肌梗死的患者，在基础的冠脉造影之后被分为两组，一组使

用链激酶，一组使用 t-PA 配合肝素，一级终点设为梗死冠状动脉 90min 后再灌注，结果显示 t-PA 组为 62%，链激酶组为 31%（$P<0.001$），90min 时开通率 t-PA 为 70%，链激酶为 43%（$P<0.001$），欧洲的试验亦得出相似的结果。回顾一系列血管造影的试验，与链激酶和阿尼普酶相比较，t-PA 3h 给药法显示了较好的血管开通率，以及 60min 和 90min 的 TIMI3 级血流。随后 Neuhaus *et al* 发展了 90min 加速给药的方案，与以前的 3h 给药方案、阿尼普酶和链激酶相比，结果显示获得了更高的早期再灌注率，与此相随的是更低的死亡率。后来，这种假设先后受到 GISSI-2 和 ISIS-3 试验结果的质疑，这些试验提示了，3h 的 t-PA 和链激酶给药方案之间，无论皮下给予肝素与否，在死亡率上无显著差异。

2. *临床试验：死亡率研究* 2GUSTO-1：GUSTO-1 试验评价了 t-PA 90min 加速给药，伴静脉使用肝素方案的疗效。就像表 54-1 列出的那样，与其他三种给药方案相比较，进入急诊室前给予首次负荷量的 t-PA 的 30d 死亡率显著下降，仅在 24h 后，就见到 t-PA 使死亡率下降，可见早期再灌注和改善生存率之间的相关性。除此之外，t-PA 也可显著减少其他的主要并发症如心源性休克、充血性心力衰竭和室性心动过速。TIMI-4 试验也已发现在血管开通率与其他临床预后方面有相似的作用。

关于 t-PA 在 GUSTO-1 和 TIMI4 获益，而在 GISSI-2 和 ISIS3 中无获益的解释有两个因素：①进入急诊室前给予首次负荷量的 t-PA，较传统的 3h 给药方式显示了更高的早期开通率；②早期静脉内肝素的使用，使梗死血管开通率进一步升高。相比之下，GISSI-2 和 ISIS3 中使用的是缓慢的 3h 给药，伴或不伴肝素的给药方案，而治疗开始约 24h 后才有 aPTT 提高，因为早期的 24h 内开通的梗死相关动脉，仍然有很高的再阻塞危险(若再闭塞，其死亡率增加 3 倍)性，皮下注射肝素的方法，不足以预防这些严重的并发症。

颅内出血是溶栓疗法中最严重的并发症，有幸的是，即使在加强的溶栓、阿司匹林、肝素使用的方案中，这种并发症的发生概率也是很低的。使用链激酶溶栓的过程中，大约 0.5%的患者发生颅内出血，相比之下，进入急诊室前给予负荷量的 t-PA 给药方案发生率为 0.7%，而联合溶栓治疗的发生率为 0.9%。把这些结果放到前瞻性研究中，GUSTO 试验的研究者发展了净临床益处的概念，即是死亡或致残性卒中的发生。对比加速给药的 t-PA 和单用链激酶方案的净临床益处，t-PA 的联合终点发生率明显降低，仅 6.9%，而链激酶的联合终点发生率为 7.8%（$P=0.006$）。

表 54-1 来自 GUSTO 试验

结果	SK 和皮下注射肝素	SK 和静注肝素	负荷 t-PA 和静注肝素	t-PA 和 SK 和静注肝素	*P* 值 t-PA 和 SK 两种用法
患者数	9 796	1 0377	10 344	10 328	
30d 死亡率(%)	7.2	7.4	6.3	7.0	0.005
净临床获益(死亡和致死性卒中)(%)	7.7	7.9	6.9	7.6	0.006
24h 死亡率(%)	2.8	2.9	2.3	2.8	0.005
颅内出血	0.5	0.5	0.7	0.9	0.03
充血性心力衰竭	17.5	16.8	15.2	16.8	<0.001
心源性休克	6.9	6.3	5.1	6.1	<0.001

Ⅳ：静脉输注；SK：链激酶；t-PA：组织型纤溶酶原激活药；sq：皮下注射。资料来源：GUSTO 调查

3. *分两次静脉推注给药的组织型纤溶酶原激活药* 对 t-PA 分两次静脉推注方案最初的兴趣来源于一部分患者，经静脉推注 50mg t-PA 30min 后，再注射 50mg 的方法，88%的患者达到 TIMI3 级血流。然而，随后在一个随机双盲研究中，t-PA 的分两次静脉推注治疗效果不显著，58%达到 TIMI3 级血流，而用 90min 静脉滴注组达到 66%。阿替普酶持续滴注和分两次静脉推注对照研究(COBALT)，对比双剂量给药和加速给药方案，后因双剂量方案的安全性问题而提前终止试验。30d 死亡率在加速给药组不比分两次静脉推注组高，7.98% vs 7.53%。出血性脑卒中

分两次给药组稍高，1.12% vs 0.81%。此研究得出的统计学结论是，t-PA分两次静脉推注与静脉滴注t-PA不等效，不推荐在临床上普遍使用。

分两次静脉推注方案的不良结果，可能与“纤溶酶原失窃”现象有关。假设非常低的系统纤溶酶原水平，导致血栓中纤溶酶原的释放，底物耗尽后，血栓表面的纤溶酶原减少，最终血栓不易溶解。由于80%以上系统纤溶酶原消耗，与分两次静脉推注方案有关，该方案的疗效减弱被认为是纤溶酶原失窃的缘故。

（六）rt-PA——组织型纤溶酶原激活药

瑞替普酶(Reteplase)是t-PA单链非糖基化缺失衍生物，仅包含二级Kringle和蛋白酶区域(见图54-12)。但瑞替普酶和t-PA的蛋白酶激活区域相似，在缺乏刺激物时，它们的纤溶酶原活性没有区别。然而在纤维蛋白碎片存在时，瑞替普酶的纤溶酶原活性比t-PA低4倍，瑞替普酶与纤维蛋白的结合力，比t-PA低5倍。PAI-1同等程度阻断瑞替普酶和t-PA，但瑞替普酶与内皮细胞和单核细胞亲和力下降，可能与指状物，和在膜层表皮生长因子的删除有关，这些区域似乎涉及与内皮细胞受体的相互作用。研究发现，就血栓的穿透力和结合程度来讲，瑞替普酶不及t-PA。对于健康志愿者和急性心肌梗死患者，瑞替普酶的半衰期为14～18min，瑞替普酶有长的半衰期，使它能获得两次静脉推注给药法，而不宜用连续滴注。

1. *前导研究：剂量范围和安全性* 一个多中心，对瑞替普酶在急性心肌梗死患者的剂量范围研究中发现，在30min内给单剂量10 U瑞替普酶，能使46%患者达到TIMI血流3级，60min后48%患者，90min 52%患者，24～48h后，88%患者能达到TIMI血流3级。使用15 U时，获得TIMI血流3级的比例更高，分别是38%、58%、69%、85%。因为30～90min组冠状动脉造影有12%～20%的再梗死率，一项开放的非对照研究，注射10 U后30min追加5 U可获得相似的再通率，而再梗死率大约仅为2%。

瑞替普酶和阿替普酶在急性心肌梗死的灌注研究(RAPID-I)，应用605例急性心肌梗死患者，单次和分两次静脉推注瑞替普酶与t-PA 3h给药方案比较，在瑞替普酶方案中，包括单剂量15 U，与30min后给第2次静脉推注方案10 U+5 U，10 U+10 U。在90min后，瑞替普酶方案分别获得了42.7%、45.4%、62.9%的TIMI3级血流，t-PA组获得了47.6%TIMI3级血流。10 U+10 U瑞替普酶方案与t-PA方案有显著性差异($P=0.01$)，由此产生了下一个临床研究。

RAPID-Ⅱ是一个多中心开放的造影研究，324个急性心肌梗死患者，12h内分别使用瑞替普酶10 U+10 U方案，与t-PA 90min 100mg滴注方案对比。所有患者都使用阿司匹林和肝素(5 000U负荷量，以后1 000U/h静滴至少24h)。90min，在梗死相关动脉中，瑞替普酶比t-PA获得更多TIMI 3级血流，分别是83.4%和73.3%。在60min，瑞替普酶的TIMI 2或3再通率和TIMI 3级血流率都明显高于t-PA，在头6个月内，需要再次冠状动脉干预的也明显低于t-PA。正如在这样规模的研究中所预期的那样，瑞替普酶和阿替普酶，在35d的死亡率和出血性卒中方面没有差异，分别是4.1% vs 8.4%和1.2% vs 1.8%。

2. *临床研究：死亡率研究* INJECT试验(国际溶栓有效性比较试验)：此研究的目的是确定瑞替普酶在减少死亡率方面是否有与链激酶同样的效果。以双盲方法，将6 010例急性心肌梗死患者，在发病12h内随机分入：间隔30min，使用两次负荷量10U+10U瑞替普酶组和60min内应用1.5MU的链激酶组。所有患者都常规使用阿司匹林和不少于24h的肝素。35d的死亡率，在瑞替普酶组为9%，链激酶组为9.5%，(95% CI 0.96～1.98)，符合预先定义的等效性标准。再发心肌梗死在两组中相似。观察至6个月，瑞替普酶组死亡率为11%，而链激酶为12%。出血发生率为0.7%和1.0%，需要住院的脑卒中发生率为1.23%和1.0%。

GUSTO-Ⅲ：在该研究中，瑞替普酶使用两次负荷量10U+10U方案与进入急诊室前给予负荷量的t-PA给药方案进行了比较，对急性心肌梗死症状出现6h内，15 059名患者进行了治疗。两组疗效非常相似，包括死亡率(7.47% vs 7.24%)、ICH(0.91% vs 0.87%)、净临床获益(死亡或致残性卒中，每组7.9%)。在进行等效性检验的HOC分析时(95%可信区间为上限)，

当采用1%绝对上限时，瑞替普酶亦能达到等效，尽管比较死亡率差别的可信区间不一致。该研究的初衷不是一个等效性检验，但所有结果都类似，简化的分2次负荷量瑞替普酶方案通常认为在临床上与t-PA方案是等效的。

(七)TNK——组织型纤溶酶原激活药(替奈普酶)

TNK-t-PA是t-PA的基因工程衍生物(见图54-12)，与野生型的t-PA类似，但与之不同的是，3个位点上的氨基酸被取代了，苏氨酸(T)被天冬氨酸所取代，在103位置上增加了糖基化位点，谷氨酸替代了门冬氨酸，在117位置上失去了糖基化位点，有4个氨基酸(赖氨酸、组氨酸、精氨酸和精氨酸)被4个丙氨酸在3号位置代替，所有这些替换延长了分子的半衰期，增加了与纤维蛋白的亲和力，更能抵抗PAI-I的抑制作用。

1. 前导研究：剂量范围和安全性

(1)TIMI 10 A、B研究：第一个有关TNK-t-PA的研究是TIMI 10 A，它比较了113例ST段抬高心肌梗死从症状开始12h内，使用t-PA从5～50mg剂量范围的情况。TIMI 10 B采取基本相同的方案，但样本量扩大到886例，剂量范围缩小到30～50mg。TNK-t-PA显示了更长的血清半衰期，为11～20min，过去报道的t-PA为3.5min，TNK-t-PA与纤维蛋白亲和力比t-PA更高，比链激酶和瑞替普酶也高。30～50mg TNK-t-PA作用的最初6h内，系统的纤维蛋白原和纤溶酶原水平下降5%～15%，而t-PA下降40%～50%。液相纤溶酶阻滞药α_2抗纤溶酶被消耗了，结果是与TNK-t-PA相比较t-PA会使血浆中纤溶酶-α_2抗纤溶酶复合物升高4～5倍以上。血浆半衰期的延长，高的纤维蛋白亲和力以及TNK-t-PA并不诱导纤溶酶原盗血现象，均可以解释5s和10s两次静注TNK-t-PA的有效性。更进一步说明保存系统凝血因子，有利于在大规模Ⅲ期试验中，使主要出血发生率降低(见以下内容)。

在TIMI 10 A中，运用30～50mg TNK-t-PA，使57%～64%的患者在90min时达到TIMI 3级血流，远远高于较低剂量患者，差别有显著意义(P=0.032)。在TIMI 10 B中，78%的患者，由于增加了ICH，因此终止了50mg的剂量治疗，而改用40mg。该剂量在90min时获得的TIMI 3级血流与t-PA相似(均为60%)。与t-PA相比较，30mgTNK-t-PA治疗组，90min血流达TIMI 3级者明显减少(54.3%，P=0.035)，而50mg剂量获得的血流改善差别并不明显(65.8%)。

在TIMI 10 B及其平行安全性研究——新溶栓药的安全性评估(ASSENT)-Ⅰ中，推行了基于体重的分析。TNK-t-PA以0.5mg/kg以上剂量，62%～63%的患者达到了TIMI 3级血流，在低剂量时仅为51%～54%。进一步分析发现以剂量/体重分层时，在获得最高的体重校正剂量后的患者，校正的中位TIMI帧数计数更低(比如血流更快)。

在TIMI 10 B的研究中 和随后同时使用肝素的TNK-t-PA的剂量研究 受到先前研究的影响，当时使用50mgTNK-t-PA的78例患者中 有3例出现ICH(3.8%，95% CI 0.8～10.8)。从安全性着想，研究采取了较低的40mg剂量。与此同时，肝素的使用，由最初的经治医生经验上的不一致变为一个修改方案：67kg以上的患者使用5 000U负荷量，后以1 000U/h静滴，67kg及以下的患者使用4 000U负荷量，以800U/h静滴。而且肝素的剂量根据6h aPTT调节。进一步的分析显示，同时使用的肝素，在发生ICH中，要比TNK-T-PA可有更大的作用。

修正后的方案，ICH和严重出血的发生率都降低了。30mg TNK-t-PA的ICH发生率为2.2%～0%(P=0.047)，t-PA的ICH发生率为2.8～1.2%(P=0.29，综合P=0.04)。在TIMI 10B和ASSENT-I中观察到类似的结果，TNIK-t-PA的ICH发生率在显著降低。随着肝素剂量的减少，严重出血发生率减少，30mg TNK-t-PA，从3%减少到0%；t-PA，从8%减少到2%(P=0.01)。需输血的严重出血，在TNK-t-PA (30mg者为1%，40mg者为1.3%)，其发生率较t-PA (7%)少(P<0.01)。这似显示出，极具纤维蛋白特异结合的TNK-tPA，较t-PA有低出血发生率的早期证据。

(2)ASSENT-I：ASSENT-I为研究三种剂量TNK-t-PA的随机试验，主要目标是确定三种剂量的ICH发生率，和帮助Ⅲ期试验选择合适的剂量。3 235例急性心肌梗死的患者，随机接受了30mg(n=1 705)，40mg(n=1 457)，50mg(n=73)的TNK-

t-PA 治疗，如前所述，50mg 组因在 TIMI-10B 研究中，而不是 ASSENT-I 中，因出血率高而被终止，并换为 40mg。总的 ICH 发生率为 0.77%，30mg 组为 0.94%，40mg 组为 0.62%，50mg 组为 0%。三组中死亡、非致死性卒中、严重出血并发症发生率低，30mg、40mg、50mg 组分别为 6.4%、7.4%、2.8%，三组中无显著差异。

2. 临床研究：死亡率研究

（1）ASSENT-2：在 ASSENT-2 中，TNK-t-PA 与加速法 t-PA 治疗胸痛发作 6h 内的，急性 ST 段抬高心肌梗死患者的死亡率，进行了比较研究。这项研究纳入了 16 950 例来自全球 1 021 家医院的患者。TNK-t-PA 根据体重 0.53mg/kg，以 5mg 增加剂量，范围为 30～50mg。

两种药物总的死亡率基本相似，TNK-t-PA 为 6.18%，t-PA 为 6.15%（P=NS）。按预先定义的标准，该试验是等效性研究。TNK-t-PA 被认为和 t-PA 等效（RR=1.00；95% CI 0.91～1.10，P=0.028）。两者在降低死亡率方面等效在几乎每个亚组中存在，在疼痛发作 4h 内使用 TNK-t-PA 较 t-PA 效果更好。这种获益可能与 TNK-t-PA 的纤维蛋白特异性有关。开始发现纤维蛋白特异性与治疗较晚患者的获益来自 TIMI-I 研究，t-PA 从不同时间开始，90min 都可能实现再通，而链激酶在超过 4h 后溶栓效果很差。在德国冠脉造影溶栓研究获得类似的结论。最终在 CUSTO-Ⅲ研究中，胸痛发作 4h 后接受治疗的患者，t-PA 较瑞替普酶（一种纤维蛋白亲和力低的药物）的死亡率明显地低。假设时间越长，血栓越成熟，可能它的抵抗力越强，溶栓剂的纤维蛋白特异性越高，溶栓的效力越强。

安全性观察：在 ASSENT-2 中，TNK-t-PA 与 t-PA 的 ICH 发生率相似，总的卒中发生率也类似，然而在 TNK-t-PA 治疗组，75 岁以上的患者 ICH 发生率，TNK-t-PA 组较 t-PA 组低（1.7% vs 2.6%）。进一步分析发现，ICH 危险度最高的患者包括老年女性，体重在 67kg 或以下，这与两个 ICH 危险因素的多因素分析一致。最令人激动的是，ICH 高危组，使用 TNK-t-PA 的 ICH 发生率仅为 1.1%，而 t-PA 组为 3%（OR 0.30；95% CI 0.09～0.98，P<0.05）。对所有其他患者，两组的 ICH 发生率类似。

同样重要的是，研究发现主要出血（非脑出血）发生率非常低，主要出血在 TNK-t-PA 组为 4.7%，在 t-PA 组为 5.9%（P=0.000 2），总的出血事件，在 TNK-t-PA 组也低（P=0.000 3）。同样，要输血的出血发生率在 TNK-t-PA 组也明显地低。主要出血的独立危险因素有老年人，女性、低体重，美国入选以及舒张压低于 70mmHg（9.3kPa）。主要出血发生率低，同样可能和 TNK-t-PA 更高的纤维蛋白特异性有关。

（2）ASSENT-3：同时研究 TNK-t-PA 与低分子肝素（LMWH）和 GP Ⅱb/Ⅲa 拮抗药。共有 6 095例患者随机分到三组方案之一中，全剂量的 TNK-t-PA 和依诺肝素，半量的 TNK-t-PA 与普通肝素、阿昔单抗，或全剂量的 TNK-t-PA 与普通肝素。该研究发现包括死亡率、再梗、难治性缺血在内的主要终点，在依诺肝素和阿昔单抗组明显减少（分别为 11.4% vs 11.1% vs 15.4%）。临床效果改善的同时，也付出主要出血增加的代价（3% vs 4.4% vs 2.2%。，P=0.000 5）

（八）nPA——组织型纤溶酶原激活药（拉诺替普酶）

拉诺替普酶（Lanoteplase）是 t-PA 的缺失变异体，没有纤维连接蛋白指形结构和表皮生长因子区域，同时谷氨酸取代了精氨酸（见图 54-12），导致了该化合物血清半衰期延长到 37min，允许单次负荷量缓慢静注，而且纤溶能力增强了 10 倍，但与自然的 t-PA 比较，纤维蛋白特异性降低。

1. 前导研究：剂量范围和安全性 In TIME-I：静脉用 nPA 治疗心肌梗死早期研究（In TIME）-I，研究中评价了基于体重的 nPA，4 种剂量的（15、30、60、120kU/kg）单次负荷量缓慢静注与加速的 t-PA 治疗，在 602 例 6h 内的 ST 段抬高心梗中的作用。nPA 显示了 60min 达到 TIMI-3 级血流时的剂量-效应关系，15 U/kg 时达 23.6%，120 U/kg 时达 47.1%（P<0.000 1）。90min 时，仍可见类似的 TIMI-2 级、3 级血流结果（54.1%～83%，P<0.001）。比较而言，加速法 rt-PA 在 60min 时，获得相应的 TIMI 3 级血流（37.4%，P=NS），但 90min，TIMI-2 级和 3 级血流的总和较低（71.%，95% CI 60～82）。最高剂量的 nPA 产生了与 rt-PA 相似的纤维蛋白

原消耗。临床结果，包括死亡，主要出血，颅内出血或任何不良反应在nPA与rt-PA两者相似。

2. 临床研究：死亡率研究 In TIME-2：在3期试验中选择120kU/kg单次负荷量缓慢静注，15 078例从症状开始6h内的ST段抬高心梗患者以2∶1比例随机分到nPA(120 kU/kg)和rt-PA(100mg加速剂量)组，主要终点为30d各种原因的死亡，患者均接受阿司匹林和肝素(70U/kg负荷量后以15U/(kg·h)静滴，最大量1 000U)治疗。30d时发现nPA与rt-PA等效，死亡率为6.75%与6.61%。总的卒中发生率类似(1.87%与1.53%)，颅内出血nPA(1.12%)明显高于rt-PA(0.64%)，$P=0.004$。

主要和中等程度的出血事件在两组中类似，但nPA可见更多的小出血事件(19.7% vs 14.8%，$P<0.000\ 1$)。nPA的出血病例多，可用纤维蛋白特异性低，nPA过量或肝素用量过多与特定药物不符来解释。事实上，肝素的负荷量静注方案，导致nPA组比rt-PA组有较高的早期APTT时间。在TIME-2b公开注册研究中，不使用肝素负荷量，没有出现APTT早期高峰时间，颅内出血发生率低(0.50%，95% CI 0.20～1.02)。尽管研究发现，nPA与进入急诊室前给予rt-PA负荷量法等效，因出血发生率增加，终止了该药物的商业化研发。

(九)组织型纤溶酶原激活药(孟替普酶)

孟替普酶(Monteplase)是t-PA的另一种变体，表皮生长因子区域的一个氨基酸被替代(半胱氨酸替代了丝氨酸)，替代后半衰期延长到23min，而t-PA是4min，可一次静脉注射。除此之外，它提供高效溶栓再通力，对PAI-1的抵抗力比t-PA强。至今仅进行了剂量范围和溶栓能力的研究，缺乏大规模观察临床终点的研究。日本急性心梗患者早期研究发现，孟替普酶(0.22mg/kg)在60min，达78%TIMI-2级血流，69%TIMI-3级血流。一项随机双盲研究发现，199例6h内急性心肌梗死患者，孟替普酶(0.22mg/kg 2min以上)再灌注时间较t-PA(替来激酶14.4MU 60min以上)缩短，15、30、45、60分钟观察的结果分别是，孟替普酶组37%、62%、74%、79%，t-PA组14%、32%、50%、65%。尽管总的事件发生很少，两组间主要出血或小的出血没有差别。然而，日本的t-PA(tisokinase)用量较欧美低，很难推断这些研究的结果。三个小规模的孟替普酶开通研究，及以后的补救性血管成形术，共入选500例患者。症状开始12h内的急性心肌梗死患者，随机分到两组，半量孟替普酶随后血管成形或直接冠脉造影组、孟替普酶和血管成形与t-PA和血管成形作比较。最初的研究发现，孟替普酶较t-PA(60% vs 32%，$P=0.005$)和孟替普酶较安慰剂的TIMI-3级血流均明显改善。

(十)组织型纤溶酶原激活药(帕米普酶)

帕米普酶(pamiteplase)经t-PA演变而来，缺乏kringle-1区域，在t-PA单链分裂位点发生点突变(精氨酸大于谷氨酸)。这些变化使得帕米普酶能耐受纤溶酶的裂解，单次注射后半衰期延长到30～47min。该纤溶药物仅有一项剂量和效应研究。157例急性心梗患者分别使用0.05mg/kg，0.1mg/kg，0.2mg/kg，0.3mg/kg剂量，使用两种大剂量的患者，50%的患者达到了TIMI-3级血流，但不良事件的发生率在0.2mg/kg和0.3mg/kg组分别是7%和17%。在一个随机双盲显著性研究中，急性心肌梗死患者，帕米普酶(0.1mg/kg)一次注射与t-PA(替来激酶14.4MU 60min以上)比较，帕米普酶与t-PA的TIMI-3级血流分别是30min时为25%与16%，60min时为50%与48%，但日本使用的t-PA剂量比欧美所用的要小，很难通过这些结果作推断。

(十一)葡萄球菌激酶

完整的葡萄球菌激酶包括136个氨基酸组成的无二硫键单链多肽，葡萄球菌激酶和链激酶一样不属于酶，而是与纤溶酶原按1∶1当量形成复合物，激活其他的纤溶酶原分子。链激酶和纤溶酶原形成的复合物，不需蛋白水解就能暴露纤溶酶原的活性位点，但是纤溶酶产生需要与staphylokinase形成的复合物暴露活性位点。

葡萄球菌激酶不与纤维蛋白结合，纤维蛋白刺激纤溶酶原激活仅4倍，链激酶为2倍。纯化的α_2-抗纤溶酶快速阻断纤溶酶-葡萄球菌激酶复合物，有趣的是加入6-氨基己酸或纤维蛋白样物质(如CNBr-消化的纤维蛋白原)，导致α_2-抗纤溶酶对纤溶酶-葡萄球菌激酶复合物的阻断下降100倍。α_2-抗纤溶酶的快速阻断，需纤溶酶的赖氨酸结合位点暴露。对葡萄球菌激酶，纤溶酶，

α_2-抗纤溶酶相互作用的详细研究发现，通过 α_2-抗纤溶酶中和该复合物引起活性葡萄球菌激酶从复合物中解离，它可再循环和其他纤溶酶原分子结合。

这些动力学特点使得纤溶酶原-葡萄球菌激酶向复合物转化的发生，没有明显的速率，因为受 α_2-抗纤溶酶阻断。没有纤溶酶原－葡萄球菌激酶 e 复合物，就没有显著的纤溶酶原激活发生。但是有纤维蛋白存在时，纤溶酶原-葡萄球菌激酶 e 复合物容易形成，α_2-抗纤溶酶对它的阻断在血栓表面被延搁了。葡萄球菌激酶再循环到结合纤维蛋白的纤溶酶原，通过复合物的中和后，能产生更有效的活性复合物。这个机制由纤溶酶原赖氨酸结合位点调节，引起纤维蛋白表面纤溶酶显著激活。因此，葡萄球菌激酶的纤维蛋白特异性，是由于 α_2-抗纤溶酶，通过纤维蛋白表面 100 倍快速阻断纤溶酶原-葡萄球菌激酶复合物的结果。

前导研究：剂量范围与安全性。有关葡萄球菌激酶令人振奋的结果，使研究者在急性心梗患者前导试验时，就药动学、溶栓、免疫原性方面展开了研究。5 个急性心梗患者中，4 个经静脉注射 10mg 葡萄球菌激酶，30min，40min 后冠脉造影提示冠脉再通。血清纤维蛋白原和 α_2-抗纤溶酶水平不受影响，没观察到变态反应。在第二系列的 5 个急性冠脉闭塞患者中，30min 静脉注射 10mg 葡萄球菌激酶，所有患者 20min 内血管再通，没有发生相关的纤维蛋白原降解。第三系列的研究观察 12 例患者，5min 注射负荷量 20mg 葡萄球菌激酶，60min 时 7 例患者达到 TIMI 3 级血流。另 5 例中有 3 例追加 10mg，90min 后达 TIMI 3 级血流。在所有患者中，14～35d 内都可检测到中和抗体。就免疫原性而言，人类中观察到的结果没有在狒狒中观察到的令人鼓舞。

随后的 100 例 6h 内发生心梗的患者，随机分到 rt-PA 90min 加速和体重调节组(52 例)，或葡萄球菌激酶组(最先 25 例为 10mg，后 23 例 20mg 30min 静脉滴注)。所有患者使用阿司匹林和肝素。rt-PA 组 58%患者 90min 时达 TIMI 3 级血流，葡萄球菌激酶 10mg 组 50%患者，20mg 组 74%患者达 TIMI 3 级血流(RR 0.96；95%CI＝0.54～1.4 vs rt-PA)。90min 残余纤维蛋白水平，在葡萄球菌激酶为基线 118%±47%，rt-PA 为 68%±42%。葡萄球菌激酶并没有使死亡率增加，没有电生理、出血、机械、过敏副作用，但葡萄球菌激酶组患者，在治疗后 2 周会出现抗体调节的葡萄球菌激酶中和活性。另一种葡萄球菌激酶方案与加速的 rt-PA 的研究，在另一组 102 例心梗患者中进行。在该研究中，50 例患者葡萄球菌激酶以每次 15mg 间隔 30min 使用，90min 时 68%患者达到 TIMI 3 级血流(95%CI 0.55～0.81)，rt-PA 组为 57%(95%CI 0.43～0.72)(*P*＝NS)。在不行冠脉介入治疗的患者中，葡萄球菌激酶治疗 24h，100%患者达 TIMI 3 级血流，rt-PA 为 79%。分两次负荷量静注葡萄球菌激酶比 rt-PA 组的纤维蛋白特异性更高，90min 残余纤维蛋白原水平为 105%±4.1%基线，rt-PA 为 68%±7.5%基线。住院期间的不良事件两组间没有差异，但 2 周后，73%的葡萄球菌激酶组的患者产生了抗葡萄球菌激酶 IgG 抗体。最后，观察了 82 例急性 ST 抬高心梗患者，负荷量静注和 30min 葡萄球菌激酶灌注(SAK42D 变异体)的情况。15～45mg 药物，在 90min 时达到 62%～65%TIMI-3 级血流，没发现明显的剂量-效应反应。45min 时血清纤维蛋白原和纤溶酶原水平没有显著下降，但观察到剂量相关的 α_2-抗纤溶酶基线变化。

葡萄球菌激酶产生的中和抗体，可能源于非重叠的主导免疫的抗原决定簇，2 个可以去除仍保持溶栓活性。用 12 个氨基酸取代和 3 号位点连接多聚乙烯乙二醇半胱氨酸残基的葡萄球菌激酶变体，由于能减少血清清除率和免疫原性，已经受关注。早期的剂量范围研究中，29 例急性 ST 段抬高心梗低剂量、单次用药 5mg，18 例患者中 14 例血管再通，2.5mg 治疗 11 例患者，7 例达 TIMI-3 级血流。3～4 周时，免疫变异是野生型的一半左右(*P*＜0.002)。

(十二)BB-10153

与当前药物不同，BB-10153 是人类纤溶酶原基因修饰后的重组变体，通过血栓素激活纤溶酶，而不通过纤溶酶原激活酶。因为血栓素是血栓形成的关键酶，血栓素激活定位在血栓形成处，静脉用 BB-10153 导致纤溶酶部位选择性的产生。结果是实现血栓溶解可能不需要系统破坏血液中参与止血的蛋白质，减少了潜在出血的风险。该药

物潜在的优势为保留纤维蛋白结合在载体分子上，具有血栓选择性，仅作用于新形成的血栓，可减少出血风险，半衰期长（3 h），允许单剂量注射，可能使再梗死的风险减少，这些优势使得该药物在 TIMI-31 研究中，正在进行Ⅱ阶段血管再通及安全性的研究。

（十三）吸血蝙蝠唾液纤维蛋白溶酶原激活药

吸血蝙蝠以鲜血为食，可能是由于它们可对抗供血者的止血系统，吸血蝙蝠的涎液（唾液）包含多种因子，它们具有两大特点：延长伤口出血，摄入血液后能保持血液的流动性。Desmodus 唾液纤溶酶原激活剂的不同分子形式，被纯化，定义，克隆和表达。两个 HMW 形式，在体外的活性不低于甚至超过 t-PA，相对耐受 PAI-1，对纤维蛋白的特异性提高，严格要求多聚纤维蛋白作为辅因子。

ZK 152387 是哺乳动物细胞培养产生的重组 DSPAa1。它的氨基酸序列与它自然对应物相似。DSPAa1 适合负荷量注射，它半衰期长、特异性高的特性，能较 t-PA 显著减少有效溶栓的药物剂量。

（十四）结论和建议

ACC/AHA 和 ACCP 把溶栓药用于治疗急性 ST 段抬高心梗，列为最高层次的建议。溶栓治疗推荐用于，有 ST 段抬高（相邻 2 个以上导联抬高＞0.1mV）或 LBBB 的急性心肌梗死，出现缺血症状≤12h 的患者。对溶栓有禁忌（见表 52-7）和有条件直接行 PCI 的患者，PCI 作为首选。有证据显示，即使需转移至三级医院，PCI 术仍优于溶栓，溶栓治疗的角色在继续演变。

三、抗血小板治疗

（一）一级预防

阿司匹林：乙酰水杨酸（阿司匹林）在 18 世纪 90 年代作为抗炎药物，70 年后才发现它的抗血小板活性，以后才被用于治疗冠心病。阿司匹林的抗血小板作用，是通过不可逆乙酰化环氧化合物（COX）酶，产生前列环素和 TXA_2（一种血小板聚集的强有力促进剂）（图 54-13）。许多刺激物激活血小板，促使血小板产生 TXA_2，引起血管收缩和血小板聚集的级联反应。阿司匹林的主要抗栓效应和临床应用，源于减少 TXA_2 的释放，减少血栓部位血小板的聚集。COX 存在两个异构体，COX_1 和 COX_2，两者区别在于酶催化位点的一个氨基酸不同。COX-1 在多种细胞表达，细胞功能正常的情况下，负责合成止血的前列腺素。COX_2 常规情况下并不表达，但是受炎症刺激后表达，负责合成炎症状况下的前列腺素。

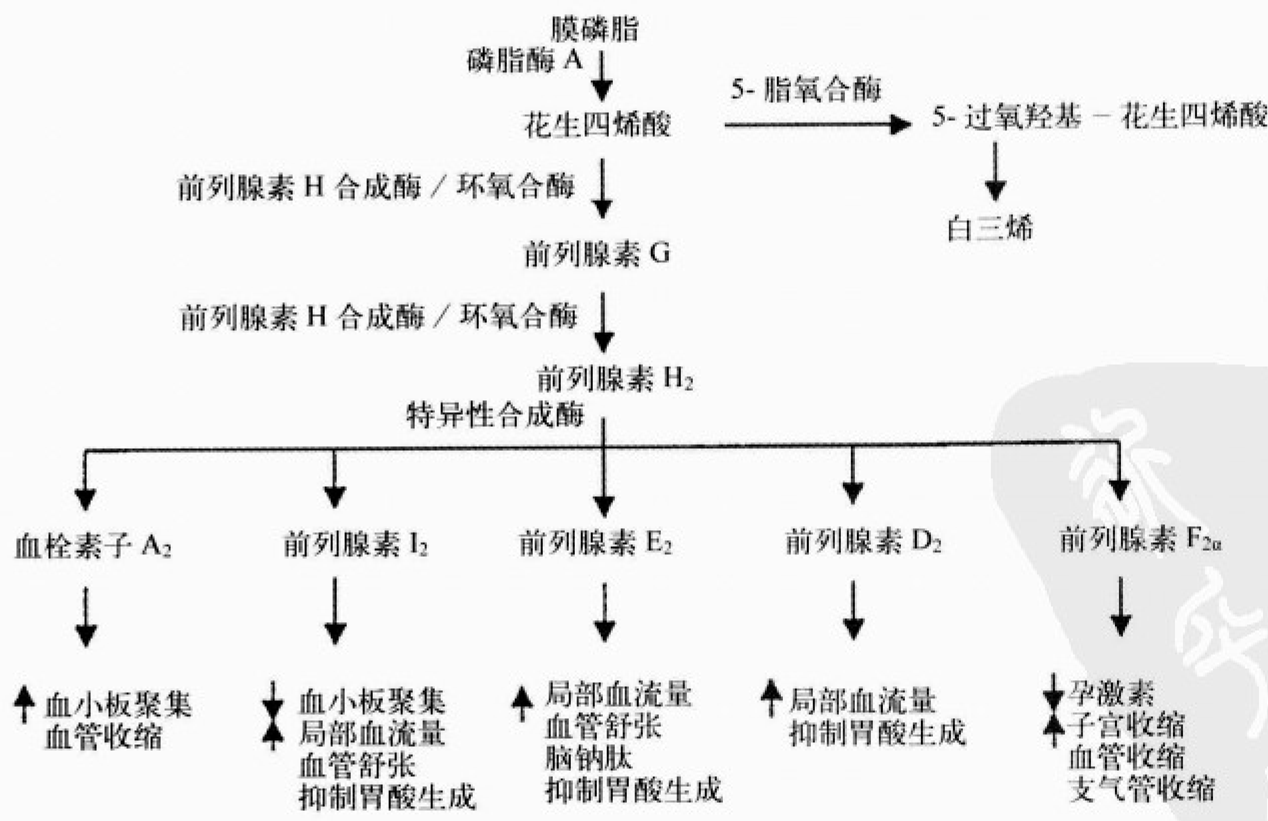


图 54-13 从花生四烯酸产生前列腺素及其生理效果

（引自：Awtry and Loscalzo）

阿司匹林抑制COX的作用是永久性的，这种抗血小板作用维持到血小板的终生，为7～10d。ADP、胶原和低浓度凝血酶等刺激因子作用下，阿司匹林形成TXA_2选择性抑制血小板聚集，这只能是部分地抑制血小板聚集。

以往已有两个大规模临床研究，检验阿司匹林作为心肌梗死的一级预防，入选的均无心肌梗死病史的男医生（表54-2）。在美国医生健康研究，22 071名40～84岁男医生，随机分成服用325mg的阿司匹林组和对照组。经过平均5年的随访，这项研究被提前终止了，因为阿司匹林治疗组，心肌梗死的发生率下降44%（每年0.26% vs 0.44%）。对于年龄在50岁以上的人来说，上述的作用非常有限，心血管的发生率并没有下降。另外，出血性中风没有明显增加（RR2.14），但需要输血的胃肠道出血的发生率明显增加。英国医生研究，5 139名随机入选的患者中，2/3患者服用500mg/d的阿司匹林，1/3患者未服用阿司匹林。经过6年随访，心肌梗死的发生率无明显差异，而致残性脑卒中的发生率明显增加。由于许多研究计划发生变化（阿司匹林组内科医生停用阿司匹林和安慰剂组内科医生服用阿司匹林），因而这项研究所显示的心血管发生率显著不同的疗效被淡化了。关于这些试验的两项总和分析表明，阿司匹林能显著减少非致命性心肌梗死的发生，轻微增加出血性脑卒中发生率（$P<0.000\,2$）。

表54-2 阿司匹林对心血管事件一级预防的研究

参考	患者数	剂量(mg)	随访时间	总死亡率，RR(95%CI)	非致命性心肌梗死 RR(95%CI)	卒中，RR(95%CI)[1]
医生健康研究	22 071	325	5年	0.96(0.80～1.14)	0.59(0.47～0.74)	1.22(0.93～1.60)
Peto等	5 139	500	6年	0.89[2]	0.97[2]	1.15(0.85～1.50)
血栓预防研究	5 085	75	6.4年	1.06(0.88～1.28)	0.68(0.52～0.88)	0.98(0.65～1.45)
Manson等[3]	87 678	不定	5.4年	0.86(0.72～1.03)	0.68(0.49～0.93)	0.99(0.81～1.36)

(1)RR指阿司匹林组与非阿司匹林组对比

(2)(2)Result无统计学显著意义;Cls不能够提供

(3)RRs每周服用6粒阿司匹林亚组对比未服阿司匹林组资料来源:来自Awtry和Loscalzo

Hennekins等综合来自美国和英国研究的数据，发现非致命性心肌梗死的发生率显著下降达33%（$P<0.000\,2$），血管死亡率下降5%，无显著差异（$P=0.7$）。然而他们同样发现所有卒中的发生率无显著差异。1994年抗血小板试验联合研究，观察大约28 000低风险患者，经过5年的治疗（表54-3），发现每1 000人可减少5例非致命性心肌梗死的发生（$2P<0.000\,5$），血管性死亡率无显著差异（阿司匹林组1.9% vs对照组2.0%），非致命性卒中每1 000人增加2例，无显著差异（$P=NS$），出血性卒中轻微增加，差异刚刚达到显著水平（$2P<0.05$）。

另一项一级预防研究，一级研究计划合作组，随即入选4 495例病人，以2×2设计服用阿司匹林（每天300mg），维生素E，两者均服用组，和对照组，经平均3.6年的随访后因从其他试验中已报告阿司匹林的益处，而提前中止试验。无冠心病病史但有下列一或多种情况者：高血压、高脂血症、糖尿病、肥胖、心肌梗死家族史或高龄患者，阿司匹林治疗组患者心血管死亡率低（1.4%～0.8%，RR 0.56%，95% CI 0.31～0.99），如心血管死亡、非致命性心肌梗死、非致命性卒中、心绞痛、短暂性脑缺血发作（TIA）、周围血管病变、或者血管重建（8.2%～6.3%；PP 0.77，0.6～0.95）等总体心血管事件发生率也低。然而，整体死亡率、心肌梗死、心绞痛、卒中或短暂性缺血发作无显著降低。但是阿司匹林组严重出血的发生率比对照组显著增多（1.1% vs 0.3%，$P<0.000\,8$）。

血栓预防试验，主要研究那些具有发生心血管事件高度风险的患者，入选5 085例患者，随机分为阿司匹林组（每天75mg），华法林组、既服用阿司匹林又服用华法林组和对照组，随访6年。

阿司匹林治疗组的缺血性心脏疾病、心脏死亡或心肌梗死下降20%（$P=0.04$），主要是非致命性心肌梗死下降32%，而对死亡率无明显影响。所有卒中在阿司匹林组仅下降3%，无显著差异，而与对照组相比较，阿司匹林组的主要出血发生率无显著增加。

最后，高血压最佳治疗试验（HOT），入选19 193名中危的患者，最初设计是评估那些高血压患者理想舒张压的水平，但在研究的第二项方案中，将患者随机分为服用75mg阿司匹林组和对照组。平均随访3.8年，阿司匹林组的心肌梗死发生率下降36%（95% CI 0.49～0.85，$P=0.002$），主要心血管事件（心肌梗死、卒中和心血管死亡）下降15%（95% CI 0.73～0.99，$P=0.03$）。两组的总死亡率、心血管死亡、卒中和出血性卒中发生率无明显差异。然而，非致命性主要出血和微小出血，阿司匹林组明显多于对照组。

表54-3　评估1 000例不同水平冠心病危险因素患者应用阿司匹林5年的获益和风险

获益和害处(1)	冠心病的基本危险超过5年(2)		
	1%	3%	5%
总死亡率	无作用	无作用	无作用
冠心病事件，n	1～4可避免	4～12可避免	6～20可避免
出血性卒中，$n^{(3)}$	0～2引起	0～2引起	0～2引起
主要胃肠道出血事件，$n^{(4)}$	2～4引起	2～4引起	2～4引起

(1)估计阿司匹林治疗组冠心病相对危险下降28%，危险减少不随年龄变化

(2)非致命性心肌梗死和致命性心肌梗死。5年风险1%、3%和5%相当于10年风险2%、6%和10%

(3)来自于二级预防试验的数据提示，出血性脑卒中的增加可能抵消具有冠心病高危因素的患者其他类型的卒中发生率的减少

(4)超过70岁患者发生率高2～3倍

资料来源：美国预防服务任务部

(二)结论/推荐

AHA、ACCP和美国预防服务任务组（USPSTF）都建议，当阿司匹林对心血管事件减少的益处大于胃肠道出血和出血性脑卒中的风险，就应将阿司匹林作为建议心血管疾病一级预防。AHA为心血管疾病一级预防所制定的治疗指南，推荐具有冠心病风险的人服用低剂量阿司匹林（每天75～160mg），特别是那些10年风险≥10%的人。ACCP推荐，只要无使用阿司匹林的禁忌证，阿司匹林用于男性和已有一种危险因素超过50岁的女性（ACCP建议因为血压未控制可能增加出血的风险，所以应用抗血栓制剂前需要控制血压）。USPSTF建议，医生应当同所有存在发生冠心病风险的成人讨论使用阿司匹林的获益和不良反应。USPSTF得出的结论是，对于存在发生冠心病高风险的患者，即5年危险≥3%，应平衡使用阿司匹林的获益和不良反应，以求取得最优化方案（见表54-3）。

(三)非ST段抬高型心肌梗死

1. 阿司匹林　几项主要研究清楚地显示，阿司匹林对治疗不稳定型心绞痛和非ST段抬高型心肌梗死，有着显而易见的益处，阿司匹林大约能使不稳定型心绞痛和非ST段抬高型心肌梗死的死亡和心肌梗死发生率降低50%（表54-4）。尽管阿司匹林使用剂量不同（每天75～1 300mg），症状出现后使用阿司匹林的时间不同（<24h到<8d），这些试验均始终如一显示出使用阿司匹林的获益。第一项研究来自于退休军人管理合作研究组，显示不稳定性心绞痛使用阿司匹林，能使死亡或心肌梗死发生率下降51%，其获益主要集中在随访的第1年内。加拿大多中心研究确定，阿司匹林能非常显著地降低不稳定性心绞痛和非ST段抬高型心肌梗死患者发生死亡和心肌梗死的风险。蒙特利尔心脏机构研究表明，阿司匹林和肝素能减少死亡和心肌梗死。较为近期的冠状动脉疾病不稳定性的研究，将观察推广到急性冠状动脉综合征的患者，发现不管是不稳定性心绞

痛还是非 ST 段抬高型心肌梗死患者，使用阿司匹林后，其随后的死亡和心肌梗死的风险下降大约 70%。抗血栓治疗合作小组汇总了 12 项不稳定性心绞痛使用阿司匹林的研究，发现抗血小板治疗，能显著降低不稳定型心绞痛发生，统计学上绝对下降 5.3%（8.0% 抗血小板治疗组与 13.3%对照组），发生概率降低 46%。

表 54-4 阿司匹林治疗不稳定性心绞痛的益处

参考	患者数	剂量(mg)	治疗疗程	%死亡或非致命性心肌梗死			%死亡率		
				阿司匹林	对照	下降%(*P*)	阿司匹林	对照	下降%(*P*)
VA 合作研究	1 266	325QD	12 周	5.0	10.1	51(0.000 5)	1.6	3.3	51(0.054)
加拿大多中心研究	555	325QID	24 个月	8.6	17.0	51(0.008)	3.0	11.7	71(0.004)
Theroux 等	479	325BID	6d	3.3	12.0	72(0.01)	0.0	1.7	…
RISC	796	75QD	5d	2.5	5.8	57(0.033)	0.25	0.25	0(NS)
			6 个月	8.9	19.0	53(<0.000 1)	2.0	3.8	47(NS)
			12 个月	11.0	21.4	49(0.000 1)	2.8	4.5	38(NS)

(1)包括不稳定性心绞痛和非 Q 心肌梗死。两组的结果相似

(2)资料来源：Awtry，Loscalzo

2. 噻氯吡啶类(Thienopyridines)

(1)噻氯吡啶类，噻氯匹定(ticlopidine)和它的化学类似物氯吡格雷，非竞争性、选择性抑制 ADP 诱导的血小板聚集(图 54-14)。

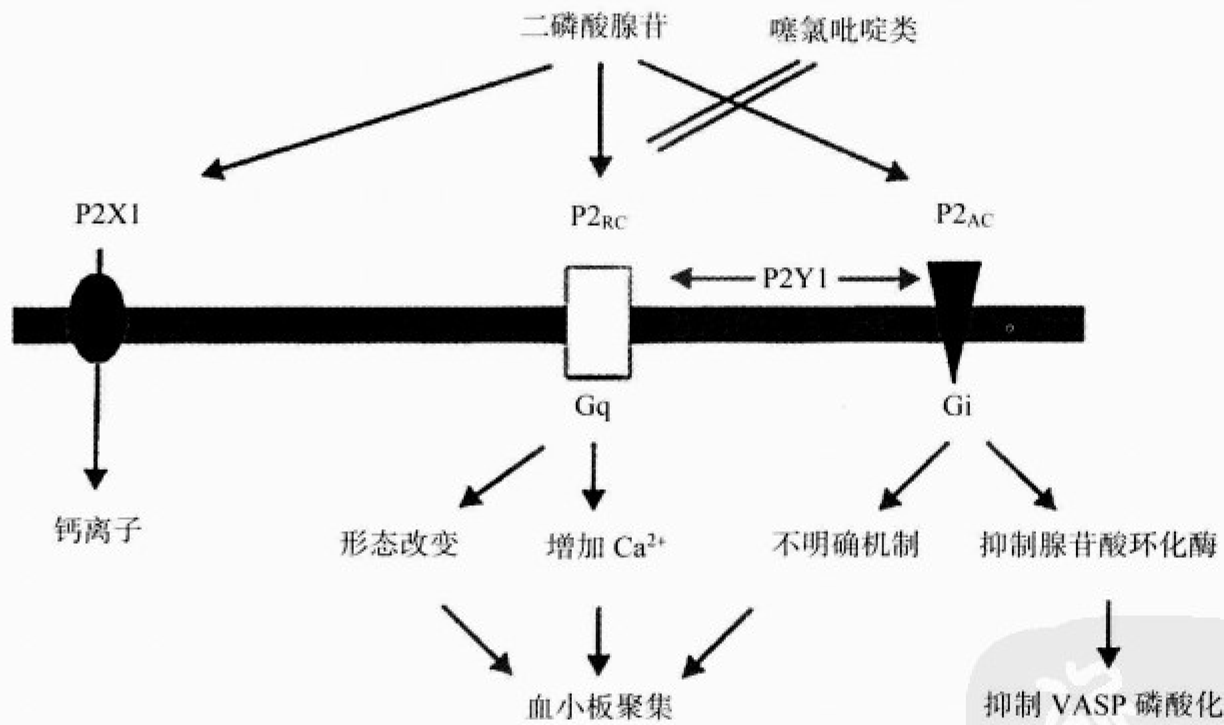


图 54-14 血小板二磷腺苷受体和它们的作用

这种药物均需经肝脏细胞色素 P450-IA 酶系统代谢后获得活性。两种药物推测选择性、不可逆地作用于血小板表面的膜结合核蛋白受体(P2 受体)，抑制 ADP 与血小板受体结合。早已证实了两种 ADP 受体，P2X 配基门控的离子通道和 P2Y G 蛋白相关的受体。已有证据显示，存在第三种尚未被完全认识的受体。通过与其受体相互作用，噻氯吡啶类药物：①抑制 ADP 诱导抑制的腺苷酸环化酶；②阻止 ADP 诱导抑制细胞骨架相关的蛋白 VASP(血管刺激磷蛋白)磷酸化

作用;③阻止标志性G蛋白与血小板膜的相关联。它们对血小板的作用之一,就是通过干扰特异的ADP步骤,阻止血小板聚集的最后的共同途径即GPⅡa/Ⅲb复合体的活性,最终影响血栓形成。总之,噻氯吡啶类通过ADP受体起作用,但是噻氯匹定和氯吡格雷的确切作用仍不完全清楚。

两种药物均在患有动脉粥样硬化的患者进行过临床试验,但是目前氯吡格雷基本上已取代了噻氯匹定。氯吡格雷抑制ADP诱导的血小板聚集的作用比噻氯匹定强6倍。噻氯匹定可能使1%患者发生严重的中性粒细胞减少症,需要常规定期复查血细胞计数,使其应用受限。噻氯匹定很少会发生血栓性血小板减少性紫癜,而氯吡格雷更少发生这种情况。噻氯匹定的全效抗血小板作用,往往要延续到几天后,而服用300mg冲击剂量的氯吡格雷,几个小时后即可获得全效作用,因而氯吡格雷可应用于急性和慢性病变。

(2)噻氯匹定(ticlopidine):噻氯匹定治疗不稳定性心绞痛研究组所作的研究,是这方面惟一的研究。研究入选了635例患者,为开放性研究,分为服用噻氯匹定(每天2次,每次250mg)或者无抗血小板治疗两组。噻氯匹定治疗组,6个月时,血管死亡和非致命性心肌梗死的联合终点下降46%(13.6% vs 7.3%,$P=0.000\,9$)。第一个10d事件的发生率无显著差异,可能与噻氯匹定的延迟作用有关。因为缺乏对照组,这些结果很难写入临床课本,但是,治疗不稳定性心绞痛的效果与阿司匹林的相似。

(3)氯吡格雷(clopidogrel):氯吡格雷预防不稳定心绞痛的复发事件(CURE),研究氯吡格雷加阿司匹林的联合应用,作为非ST段抬高型心肌梗死的主要的抗血小板治疗。研究随机入选了12 562例患者,胸痛发作合并ECG改变,或心肌酶升高24h内,服用氯吡格雷300mg负荷剂量,随后每天75mg,或者对照组,所有的患者每天均服用阿司匹林75～325mg。患者平均治疗9个月,心血管死亡、心肌梗死和卒中为主要联合终点。住院期间,氯吡格雷能显著减少30d的严重心肌缺血、再发心绞痛和充血性心力衰竭,联合终点相关风险下降21%(95%CI 8%～33%)。这种作用一直持续1年(RRR 20%; 95% CI 0.10～0.28,$P<0.001$)。氯吡格雷组患者,发生了更多的主要出血和轻微出血。回归研究显示,主要威胁生命的出血决定于阿司匹林剂量。因为这项试验主要在欧洲,采取非介入治疗方案,可能限制了氯吡格雷的广泛应用,研究患者中,只有5.9%～7.2%接受糖蛋白Ⅱb/Ⅲa拮抗药,只有20%患者接受血运重建,不同于北美早期积极导管和血运重建术。

CURE非随机、观察性亚组研究,PCI-CURE入选2 658例,非ST段抬高型急性冠脉综合征患者,进行了PCI术。患者入选前平均治疗10d,PCI术后服用噻氯吡啶类2～4周,继续平均服用8周。与单独使用阿司匹林相比较,30d后氯吡格雷加阿司匹林,能降低心血管死亡、心肌梗死或急性血管重建的一级终点,作用一直持续到随访终点(RRR 25% 95% CI 0%～4%,$P=0.047$)和贯穿研究的整个过程(RRR 31%,95% CI 13%～46%,$P=0.002$)。而不管是否接受GP Ⅱb/Ⅲa抑制,两组的30d出血和8个月出血无明显差异。

氯吡格雷降低事件观察研究(CREDO),不是只针对急性冠脉综合征,入选的患者包括53%不稳定性心绞痛和13%近期心肌梗死。调查了2 116例选择性PCI患者,对预先服用和长期服用氯吡格雷和阿司匹林预防心血管事件进行了研究。患者随机分为术前3～24h服用300mg氯吡格雷和对照组。所有PCI患者接受氯吡格雷治疗28d,28d后服用氯吡格雷负荷量组的复合一级终点如死亡、心肌梗死或紧急血运重建,没有显著降低(相对危险18.5%,$P=0.02$)。然而,亚组分析发现,介入术前至少6h前服用负荷剂量氯吡格雷,事件发生下降38.6%($P=0.051$)。在28d时,再次随机将病人分为每天75mg氯吡格雷和对照组进行比较,两组患者均服用81～325mg阿司匹林,1年后氯吡格雷组的死亡、心肌梗死和卒中的联合终点相对风险下降26.9%(95% CI 0.039～0.444,$P=0.02$)。氯吡格雷组获益远远超过28d,此后的4周至1年中相对风险下降37.4%(95% CI 0.018～0.601,$P=0.04$)。氯吡格雷治疗组主要出血发生率有增加的趋势(8.8% vs 6.7%),大约2/3发生主要出血的患者接受了冠状动脉旁路移植。

3. 糖蛋白Ⅱb/Ⅲa抑制药　静止状态下的血

小板表面，覆盖了 50 000～80 000 个糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体，受体由 $\alpha(\alpha_{IIb})\beta(\beta_3)$ 亚单位非共价结合（图 54-15）。

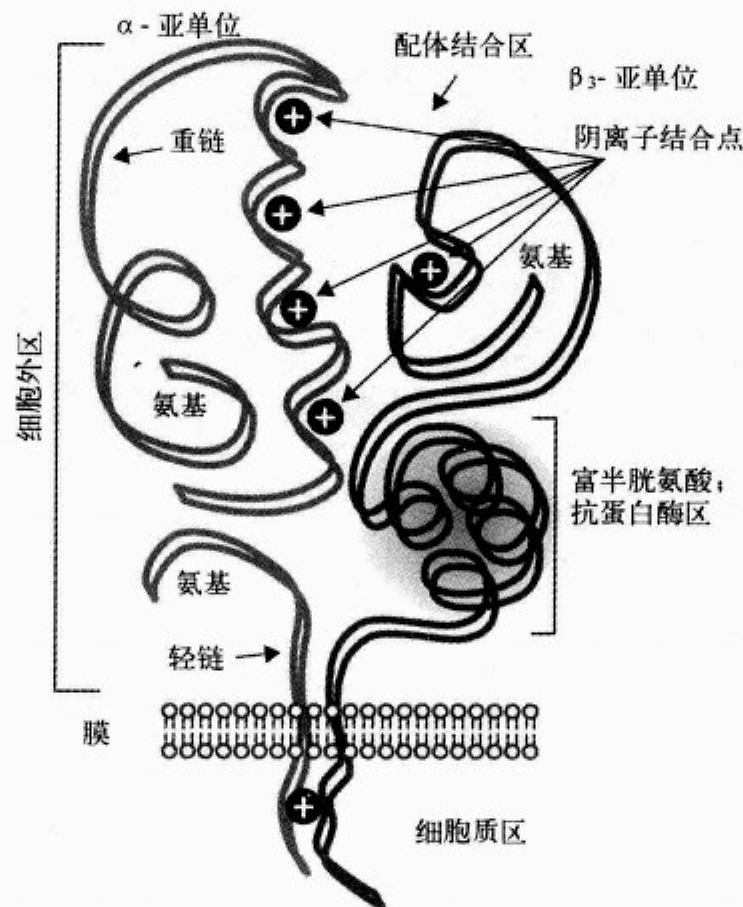


图 54-15 糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体

引自：Topol et al

所有的亚单位包括一个巨大的胞外域、单一的跨膜区和短的胞质尾区。α_{IIb} 亚单位由一条重链和一条轻链组成，而 β_3 亚单位由单一的多肽链组成。Ⅱb/Ⅲa 受体具有许多的二价阳离子结合位点，需要在巨核细胞内合成异源二聚体和配基结合。Ⅱb/Ⅲa 受体上有两个结合位点：一个位点识别 Arg-Gly-Asp 氨基酸序列，另一个位点识别 Lys-Gln-Ala-Gly-Asp-Val 序列。纤维蛋白原是Ⅱb/Ⅲa 受体最重要的配基，其他的配基还有纤维结合蛋白、副纤维连接蛋白和 von Willebrand 因子。糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 的胞质尾区涉及跨膜、细胞内信号和细胞骨骼成分的相互作用。

正常情况下，血小板自由循环，不与血管壁、可溶性配基和其他物质发生相互作用。一旦血管损伤，通过诸如 ADP、凝血酶和肾上腺素等血小板激动剂激活了血小板活性，"内－外"信号就会激发糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 从静止状态到活性状态的构象改变。在静止状态下，糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体很少和纤维蛋白原结合，尽管血中的纤维蛋白原水平高，结合位点也很少被占用。但激活的受体显然增加了与纤维蛋白原的结合力，受体也被充分的占用（图 54-16）。

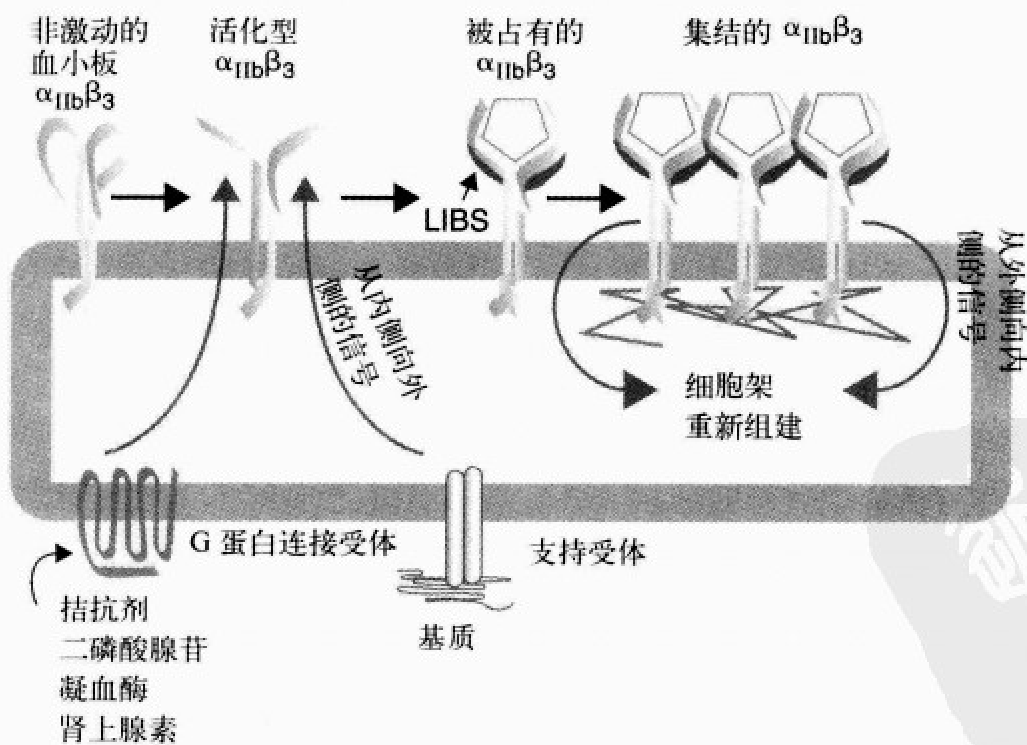


图 54-16 活化的糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体

在非激动的血小板上，糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体存在于一个静息构象态中，不与配体结合，在处于表现出信号转换的环境中，糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体转变成为活化型，它可以与可溶性配体结合。占领的受体接受进一步转变至表达配体结合部位，一连串的占领受体导致外信号的出现，造成细胞骨架的重组

纤维蛋白原和 von Willebrand 因子与受体结合不仅仅导致血小板聚集，也会产生“外－内”的信号。这些信号构成多种功能，包括调节细胞膜的流态和细胞骨架的活性，调整细胞内钙离子、诱导产生新的结合位点（配体诱导的结合位点，LIBS）。糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体与血小板许多功能相联系，不只是聚集功能，还有颗粒的分泌、P 选择物质的表达和凝血块的回缩等。

糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗药阻止了纤维蛋白与糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体相结合，阻止不同的血小板激活剂所诱导的血小板聚集。但是，血小板活性能被多种刺激物所激发，最终通过纤维蛋白原结合，导致血小板聚集。然而，不管是什么刺激物激活了血小板活性，糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体抑制药，都能阻碍血小板聚集，其效能要比阿司匹林和噻氯吡啶类药物更强。实验室中检测血小板聚集，阿司匹林阻碍 ADP 诱导的血小板聚集功能达 5%～10%，噻氯匹定和氯吡格雷约为 30%，非肠道的糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗药的作用 80%～90%。

(1)非肠道的（强效的）糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗药：第一个用于临床的糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗药是 Coller 和他的助手在 19 世纪 80 年代早期发明的，一种鼠类单克隆抗体 m7E3 静脉制剂，阿昔单抗(abciximab)是一种人-鼠嵌合体单克隆的 Fab 片段，保持着鼠诱导的 m7E3 不同部分与人 IgG Fab 片段的恒定区结合。根据处于活性或非活性状态，决定阿昔单抗与糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体进行高度结合还是缓慢分解。阿昔单抗在血浆中能很快地被清除掉，但与循环中血小板结合可持续 21d。抗血小板的作用持续时间远远长于灌注期，有利于增加疗效。另一方面，一旦发生出血，也没有特殊的药物能立即逆转其抗血小板作用。输血小板会使所有血小板上的抗体再分布，降低血小板的抑制水平。阿昔单抗与体外连接蛋白受体（vitronectin receptor，$\alpha v\beta_3$）具有同样的亲和力，在细胞黏附、迁移和增殖过程中起着一定作用，但是不明确是否具有治疗作用。同样，通过阻滞 GPⅡb/Ⅲa 和 $\alpha v\beta_3$，抑制组织因子诱导的凝血酶生成。糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗药还可抑制颗粒细胞和单核细胞上的 MAC-1 受体($\alpha v\beta_3$)。

第二类作用于 GPⅡb/Ⅲa 受体的复合物，是肽类和肽类类似物竞争性抑制药。合成肽类复合物是基于单链蛇毒多肽，一种在蛇毒液中发现的 RGD 蛋白，与细胞内 integrins 包含 RGD 黏附蛋白相作用。依替巴肽(eptifibatide)是环状七肽，基于单链蛇毒多肽中所发现的赖氨酸－甘氨酸－天门冬氨酸序列合成，因此与 RGD 肽类相比较具有独特的特性，提供合成肽类拮抗药的模版。另一种方法就是模仿 RGD 序列空间构象，应用磁共振研究得以发展工程合成和半合成复合物。酪氨酸衍生非肽类模拟物替罗非班(tirofiban,)、肽类模拟物拉米非班(lamifiban,)和所有口服制剂都是以这种方法合成和发展的。所有合成制剂与具有活性或不具有活性的 GPⅡb/Ⅲa 受体结合，这样与激活或非激活的血小板作用。同阿昔单抗相比较，这些低分子制剂显示，与 GPⅡb/Ⅲa 受体有着特殊结合特性，它们的亲和力较低，生物作用更短，主要经肾脏分泌。因血小板抑制水平与血液中药物水平直接相关，短作用的制剂，需要药物分子和 GPⅡb/Ⅲa 受体结合比率＞250，而紧密结合的阿昔单抗，比率是 2，为了达到同样的阻滞作用。短半衰期，也意味着当药物停止注射后，几个小时后，抗血小板作用就会被逆转，也是有利于避免发生出血的并发症。另一方面，为了达到长时间的抗血小板作用，就必须静脉较长时间地给药。

(2)依替巴肽(eptifibatide)：PURSUIT，不稳定型心绞痛的血小板 GPⅡb/Ⅲa 受体：应用 Integrilin 抑制受体试验(PURSUIT)是最大的非 ST 段抬高型急性冠脉综合征的研究。研究入选了 10 948 名患者 24h 内发生过静息胸痛，伴有 EKG 改变或心肌酶的阳性变化，将这些患者随机分为对照组和依替巴肽治疗组，依替巴肽使用 72～96h。研究方案推荐所有患者都接受阿司匹林和肝素治疗，但是心导管和血运重建术需要经过严格训练的医生才能执行。结果显示，治疗组的死亡率或心肌梗死联合终点在 30d 时下降显著达 10%(15.7% vs 14.2%，$P=0.04$)。96h 可显示 1.2%比 1.5%的绝对优势，并一直持续到 6 个月。在事先明确的四个地理区域中，北美是介入术最多的区域，其 4 358 例患者获益最大。依替巴肽治疗组的主要出血率增加 1.5%($P=0.02$)，而两组的血小板减少症发生率无明显差异。

(3)替罗非班(tirofiban):PRISM 和 PRISM-PLUS。血小板受体抑制剂治疗缺血性综合征,PRISM 是两项评估替罗非班治疗急性冠脉综合征的第一项研究(图 54-17)。研究入选了 3 232 例患者,危险因素比其他试验要低,24h 内出现静息心绞痛或轻微活动诱发的心绞痛,伴随心电图改变或心肌酶阳性,或者既往冠心病病史。患者被随机分配为替罗非班组或肝素组,治疗 48h,研究方案鼓励常规治疗,而不鼓励心导管血运重建术。替罗非班使 48h 死亡、心肌梗死和难治性心肌缺血的联合终点下降 32%(5.6% vs 3.8%,P=0.01)。然而 30d 后这种益处就消失了。回顾性分析显示,肌钙蛋白阳性的患者,使用替罗非班与使用肝素相比较能显著降低 48h 和 30d 死亡和心肌梗死发生率(13% vs 4.3%,P<0.001)。第二项试验是血小板受体阻滞药治疗不稳定症状和体征限制性的缺血综合征(PRISM-PLUS),随机入选 1 915 名患者,其危险分层高于 PRISM,12h 内发生静息心绞痛或轻微活动即诱发的心绞痛,伴有心电图变化或心肌酶阳性。将这些患者随机分为肝素治疗组、替罗非班治疗组以及肝素和替罗非班联合治疗组(图 54-17),鼓励早期进行导管和血运重建术,如果可能的话,最好术前使用 48h 替罗非班和肝素。与仅用肝素相比较,使用替罗非班和肝素组使 7d 的死亡、心肌梗死和难治性心肌缺血的联合终点的风险下降 32%(17.9% vs 12.9%,P=0.004),这种作用一直保持到 30d 和 6 个月。替罗非班单药治疗被提前中止,因为中期分析发现与肝素相比较,替罗非班单药治疗增加 7d 死亡率,这种结果并没有在 PRISM 中发现。

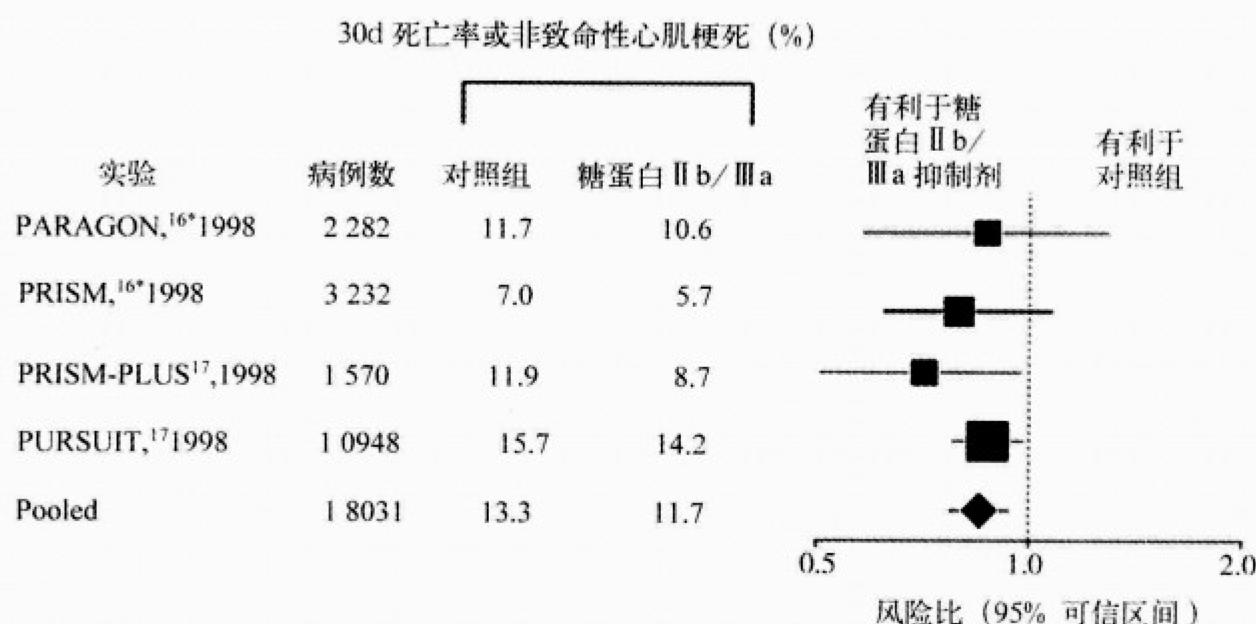


图 54-17 在"4P"临床研究中,荟萃分析观察了 GpⅡb/Ⅲa 抑制药在不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死患者中,30d 的死亡率与非致死性心肌梗死发生率

(4)拉米非班(Lamifiban):Paragon A 和 B 试验。血小板Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗药治疗 ACS 的全球网络组织试验 Paragon A,研究了不同剂量的作用;更大的试验 Parogon B,主要研究了小分子拉米非班对非 ST 段抬高 ACS 的治疗作用。Paragon A 入选 2 282 名患者,12h 内发生静息性心绞痛,心电图有动态变化,随机分成 5 组,大剂量拉米非班组,小剂量拉米非班组,大剂量拉米非班+肝素组、小剂量拉米非班+肝素组,肝素组,发病 48h 内暂不行介入治疗,观察 72h 发现,各组之间死亡或心肌梗死的发生率无明显差异,而且大剂量拉米非班组出血的并发症增多。Parogon B 入选 5 225 名患者,随机分为治疗组和安慰组,治疗组根据患者肌酐清除率使用拉米非班(图 54-17),认为肾脏排出拉米非班,能更准确地了解其有效剂量,观察 30d,与肝素治疗相比,拉米非班组治疗效果并不明显,仅在肌钙蛋白阳性的亚组患者中,死亡、心肌梗死和严重缺血事件发生率下降 43%。

(5)阿昔单抗:GUSTO-Ⅳ。开通患者闭塞冠

状动脉的全球性研究(GUSTO)-Ⅳ,入选 7 800 名患者,24h 内出现心绞痛症状,肌钙蛋白阳性或 ST 段下移,随机分入阿昔单抗负荷量后静脉滴注 48h、负荷量后静脉滴注 24h,或对照组。研究设计使用保守治疗方法,除非有难治性心肌缺血,不推荐介入治疗,观察 30d,复合事件终点(死亡、心肌梗死发生率)在各组中无明显差异。在肌钙蛋白阳性的亚组中,也无明显差异。结果提示:不行 PCI 治疗的 ACS 患者,不适合使用阿昔单抗。

(四)结论/建议

当前 2002 年 ACC/AHA 关于非 ST 段抬高心肌梗死的抗血栓治疗指南反映出一个信息:抗血栓治疗策略,依赖于再灌注治疗方法(表 54-5)。其中有一共同点是,所有 ACS 患者,只要无相关禁忌证,应至少顿服 325mg 阿司匹林,事实上 AHA 指南已经指出了阿司匹林治疗作为 A 的证据使用,并且要求尽早使用和持续使用。如果患者准备进行早期介入治疗,推荐在急症室使用 GP Ⅱb/Ⅲa 抑制药,或在导管室给予阿昔单抗(表 54-5)。介入术后阿司匹林和氯吡格雷至少使用 1 年。在 PCI-CURE,CREDO 研究中指出,CABG 手术联合应用阿司匹林、氯吡格雷会增加出血风险。使用氯吡格雷负荷量并没有带来更多益处。因此,他们认为,应先在导管室完成冠状动脉造影诊断,并排除行 CABG 手术可能后,再考虑使用氯吡格雷。对于准备保守治疗,不行介入术的患者,阿司匹林、氯吡格雷至少使用 9 个月。使用 GPⅡb/Ⅲa 抑制药对于患者来说,受益与风险并存,而且应行介入治疗。GPⅡb/Ⅲa 抑制药的使用应根据患者病情,遵守个性化原则。

表 54-5 ACC/AHA 对不稳定性心绞痛和非 Q 波心肌梗死的抗血小板治疗

Ⅰ类
1. 抗血小板治疗应当开始就给予。阿司匹林应当尽早给予和长期服用。(证据水平 A)
2. 住院患者,因过敏或胃肠道反应不能服用阿司匹林,则应给予氯吡格雷。(证据水平 A)
3. 住院患者不准备行早期介入治疗,也应入院后尽早联合应用氯吡格雷和阿司匹林,并维持治疗至少 1 个月(证据水平 A),最好达 9 个月(证据水平 B)(1)。
4. 如果患者准备进行导管检查和 PCI 术,应当联合应用阿司匹林、肝素和血小板 GP Ⅱb/Ⅲa 拮抗药。GP Ⅱb/Ⅲa 拮抗药也可以刚在 PCI 之前使用(证据水平 A)(1)。
5. 患者准备行 PCI 术,又没有出血的高危因素,氯吡格雷应当立即使用并持续服用不少于 1 个月(证据水平 A),直至 9 个月(证据水平 B)(1)。
6. 服用氯吡格雷的患者准备行冠状动脉旁路移植,应当停药 5～7d(证据水平 B)。
Ⅱa 类
1. 患者持续存在心肌缺血、肌钙蛋白升高或其他高危因素,不准备行介入治疗,除阿司匹林、低分子肝素或肝素之外,还应当给予依替巴肽或替罗非班(证据水平 A)(1)。
2. 血小板 GP Ⅱb/Ⅲa 拮抗药,还应给予那些已经使用肝素、阿司匹林和氯吡格雷并准备行心导管和 PCI 术的患者。GP Ⅱb/Ⅲa 拮抗药也可以刚在 PCI 之前使用。(证据水平 B)(1)
Ⅱb 类
无持续心肌缺血、无高危因素以及不准备进行 PCI 术的患者,除了使用阿司匹林、肝素或低分子肝素以外,还应应用 Ptifibatide 或替罗非班。(证据水平 A)(1)
Ⅲ类
1. 没有急性 ST 段抬高型心肌梗死、真正的后壁心肌梗死或可能新出现的左束支传导阻滞患者,进行静脉溶栓治疗。(证据水平 A)。
2. 阿昔单抗治疗不行 PCI 的患者。(证据水平 A)(1)

(1)新的指南,没有包括 2000 年 9 月指南

(2)来源于:Braunwald 等

(五)ST段抬高型心肌梗死

1. 纤维蛋白溶解剂治疗

(1)阿司匹林:过去15年来的多中心研究指出,阿司匹林不仅仅是治疗ST段抬高型心肌梗死的重要药物,而且是药物效价比最好的药物之一。综合32项急性ST段抬高型心肌梗死造影研究,阿司匹林减少冠状动脉再次闭塞率超过50%。

心肌梗死存活国际研究-2(ISIS-2)已明确指出了,在急性心肌梗死发生时与发生后立即使用阿司匹林,能减少心血管事件发生。共入选17 187名患者,均为急性心肌梗死发作24h内。随机分为链激酶组、阿司匹林组(160mg/d,1个月)或合用组。5周末,使用阿司匹林患者,血管性死亡率下降23%($P<0.000\ 1$),总死亡率下降21%($P<0.000\ 1$),卒中发生率下降36%($P<0.01$),再梗死率下降44%($P<0.000\ 01$),各组之间皮肤出血或脑出血率无明显差异(0.4% vs 0.4%)。在研究过程中各个时间点均证明阿司匹林有效。心肌梗死后4h使用阿司匹林,死亡率下降25%,12h后使用者,死亡率下降21%,12~24h使用者,死亡率下降21%。综合计算,每1 000名患者服用阿司匹林1个月,可以防止26名患者死亡,10~15名患者发生非致命性再梗死或卒中;单独使用链激酶,5周后血管性死亡率下降25%,加用阿司匹林者,死亡率下降42%,随访10年,使用阿司匹林仍可获益。

综合15项抗血栓治疗研究,共入选19 288名患者,均为急性心肌梗死,其中大部分入选ISIS-2研究,进行抗血小板治疗,主要使用阿司匹林每天160mg,平均时间为1个月,平均每1 000例患者中,仅38例发生严重血管事件,13例发生再梗死($P<0.000\ 1$),23例血管性死亡($P<0.000\ 1$),2例卒中($P=0.02$)。治疗获得的益处远远大于颅脑出血的风险,据估计1 000例中仅多1~2例发生出血事件。

(2)肠外使用GP Ⅱb/Ⅲa抑制剂:尽管溶栓治疗可以给心肌梗死患者带来益处,但目前的溶栓制剂存在着局限性:①首次再灌注失败;②血流延迟、灌注不足(TIMI血流2级);③心肌灌注不足;④相当一部患者的梗死相关血管再闭塞和再梗死。因为血小板在冠状动脉血栓形成中,特别是在那些灌注失败、再闭塞和再梗死的冠脉血栓形成中的重要作用,因而引起对GP Ⅱb/Ⅲa抑制药的注意,把它作为改善现行再灌注治疗的方法。溶栓药直接溶栓与GP Ⅱb/Ⅲa抑制药抑制血小板聚集的联合应用,可能获得更快、更完全和更持久的冠状动脉再灌注。

没有获得最初的血管再灌注,称为溶栓药抵抗。其机制可能如下:

• 纤溶药物仅激活血栓中的纤维蛋白,进一步激活血小板,激活的血小板释放致血栓形成物质。

• 血小板释放纤溶酶原激活物抑制药,后者可抑制溶栓药物的作用,血小板还释放如TXA_2等物质,引起局部血管收缩。

• 血凝块溶解后暴露凝血酶,后者催化纤维蛋白原为纤维蛋白,进一步导致血栓形成。另外,形成的血栓也可进一步刺激凝血酶的产生及激活血小板。

• 溶栓治疗也有直接血小板激活作用,致TXA_2及血小板激活因子增多,阿司匹林不能消除溶栓治疗的血小板激活效应。

因此,溶栓治疗可激活血小板,导致易形成促进血栓再形成及血管再阻塞发生的环境。

(3)阿昔单抗:一些剂量依赖性开放试验研究,为联合阿昔单抗的治疗提供了可行性依据。急症室增加血管开通策略的研究(SPEED)入选了530例患者,而心肌梗死溶栓治疗(TIMI)-14研究,评估了888例ST段抬高型心肌梗死病例,两个试验比较了单独接受阿昔单抗、阿昔单抗联合不同剂量的纤溶酶原激活物、标准剂量的纤溶酶原激活物、负荷量纤溶酶原激活物、阿昔单抗联合低剂量的纤溶酶原激活物或链激酶等各组抗栓治疗效果。SPEED试验中,在阿昔单抗、纤溶酶原激活物和肝素最佳组合组,90min内冠脉血流达到TIMI 3级,显著优于对照组(联合治疗组61%,纤溶酶原激活物治疗组47%,阿昔单抗治疗组27%)。TIMI-14试验结果表明,低剂量的纤溶酶原激活物联合阿昔单抗,可使77%患者在90min内达到TIMI 3级,且其出血等并发症发生率较其他组无明显差别。虽然这些初步研究结果不足于说明临床应用效果,但据GUSTO-1可知,90min内TIMI 3级血流增加23%,意味着心肌

缺血死亡率可降低1%。

开通闭塞冠状动脉的全球治疗策略(GUSTO)Ⅴ试验 将16 588例ST段抬高型心肌梗死发生6h内的患者 随机分为标准剂量的瑞替普酶(reteplase)治疗组 及半量瑞替普酶加全量阿昔单抗组。30d后,瑞替普酶加阿昔单抗组没有获得显著差异,绝对值相差0.3%(5.6% vs 5.9%),一级终点的死亡率降低5%,多数二级终点无明显降低趋势。二级终点显现统计学差异的是,7d再梗死率降低了34%(2.3% vs 3.5%,$P<0.000\,1$)。其代价就是联合治疗组的中至重度出血及输血事件发生率,明显较标准剂量纤溶酶原激活物治疗组增加(24.6% vs 13.7%)(见图54-1)。虽然,1年随访结束时,两组之间的死亡率无明显差别,但是,两组之间再梗死率有明显统计学意义(22.6% vs 8.0%,$P<0.001$)。

评估新溶栓制剂的安全性和有效性(ASSENT-3)研究,分析了阿昔单抗联合替奈普酶(tenecteplase另一种溶栓药物)的治疗效果。在两个目标的研究中评估阿昔单抗,该研究对4 065例,发生ST段抬高型心肌梗死6h内的患者,随机分为标准剂量的替奈普酶组、半量替奈普酶联合阿昔单抗组。结果发现,后者一级终点(包括死亡、院内再梗死和30d院内难治性心肌缺血)较前者降低28%(11.1% vs 15.4%,$P<0.000\,1$)。其益处主要来自于再梗死和难治性心肌缺血,而死亡率在两者间无显著差异。虽然两者间,颅内出血无明显不同,但是,阿昔单抗组的主要出血事件发生率明显高于标准治疗组(4.4% vs 2.2%,$P=0.000\,5$)。

(4)依替巴肽(eptifibatide):小分子糖蛋白Ⅱb/Ⅲa拮抗药依替巴肽,在溶纤维蛋白药物联合应用的研究,其细节在某种程度上要较阿昔单抗要少。埃替非巴肽(Integrilin)减少急性心肌梗死的血小板聚集和预防血栓形成(IMPACT-AMI)及Integrilin和低剂量溶栓剂治疗急性心肌梗死(INTRO-AMI)试验,分别入选了180例和649例ST段抬高型急性心肌梗死发生6h内的患者。两项研究结果均提示,联合治疗组(t-PA+埃替非巴肽)60min和90min达到TIMI-3级的患者明显多于单独接受t-PA组(IMPACT-AMI研究:66% vs 39%,$P=0.006$;INTRO-AMI研究:56% vs 40%,$P=0.04$)。两个研究,均未提示两组间出血事件有统计学意义的增加。相反,Ronner等学者对181位患者,予以不同剂量的链激酶,以90min达到血流TIMI 3级为指标,各组间未见明显不同,但是联合依替巴肽组,大小出血事件及输血率明显增加。

尚未公布结论的INTEGRITI研究,对350例急性ST段抬高型心梗患者予以低剂量的替奈普酶,此项研究是目前惟一一个以临床事件为终点的抗血小板联合抗栓药的研究。此研究证实,联合治疗较单独抗血栓更有利于ST段、TIMI血流的恢复,以及降低TIMI积分。

(5)拉米非班(Lamifiban):拉米非班是另一类小分子的糖蛋白Ⅱb/Ⅲa拮抗药,对于此药联合抗栓药治疗效果,仅有一项单独的小剂量的研究,-心肌梗死血小板聚集受体拮抗剂计量调查和再灌注PARADIGM。此研究入选353例ST段抬高型心梗患者,分别联合应用链激酶或t-PA。虽然此项研究未提示明显的临床差别,但经连续心电图监测,它证实联合用药可以缩短ST段回落时间,但是增加了主要出血事件的发生而提高了费用。

2. 经皮冠状动脉介入治疗作为首要策略

(1)阿司匹林:经皮冠脉介入术导致局部血管损伤,内膜受损,血管内皮下组织暴露,有了极易血栓形成的环境。因此,抗血小板治疗,可以防止管腔内血栓发展及急性和亚急性血栓形成。有些研究证实,联合应用阿司匹林和双嘧达莫,可以降低血管成形术后急性并发症的发生,但目前尚无证据证明,联合应用两种药物优越于单用阿司匹林。对冠脉支架植入术后患者,比较单用阿司匹林及联合应用阿司匹林和华法林,及联合应用阿司匹林(每日325mg)和噻氯匹定(每日500mg),结果提示第三组可明显降低死亡、靶血管再通、血管成形术后血栓形成及心肌梗死等联合终点事件发生率(联合治疗 vs 单用阿司匹林 RR 0.15)。低危组和高危组患者均可得到相同的结论。

(2)噻氯匹定(ticlopidine):目前,有大量对冠脉支架术后患者联合应用噻氯匹定和阿司匹林,及单用抗凝药物或单用阿司匹林疗效比较研究(图54-18及图54-19)。

冠状动脉内支架和抗栓治疗(ISAR)研究,随

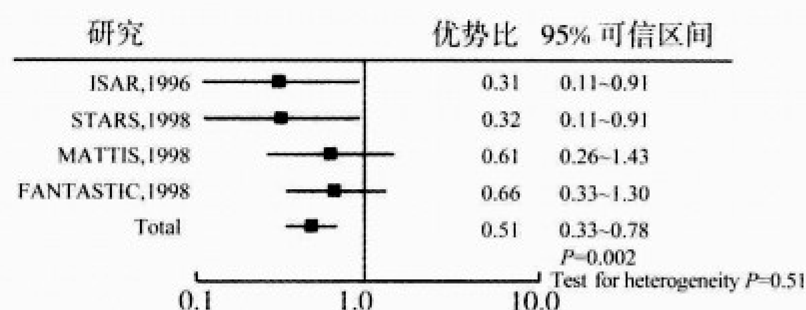


图 54-18 冠状动脉支架术后,应用阿司匹林+噻氯匹定与阿司匹林加口服抗凝患者,死亡或心肌梗死的临床研究

(引自:The cure study investigators)

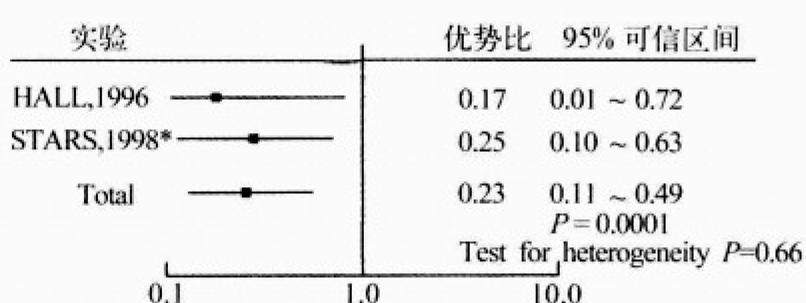


图 54-19 冠状动脉支架术后,应用阿司匹林+噻氯匹定与阿司匹林加口服抗凝患者,死亡或心肌梗死的临床研究

(引自:The cure study investigators)

机选取 517 例患者,比较接受联合抗血小板治疗和单独抗凝治疗的疗效。Hall 等研究者,随机选取 226 例患者,经血管内超声引导植入支架后,分为两组,分别予以联合噻氯匹定和阿司匹林及单用阿司匹林治疗。冠脉内支架术后阿司匹林和噻氯匹定的多中心研究(MATTIS 研究),将 350 名高危患者分为联合抗血小板治疗组及抗凝治疗组,比较不同的治疗效果。全量抗栓治疗,与阿司匹林和噻氯匹定的对比研究(FANTASTIC),将 485 名中危患者随机予以上述处理。支架抗凝再狭窄研究(STARS 研究),对 1 653 例的低危病例比较了三种不同的治疗方案。众多研究的荟萃分析表明,阿司匹林联合噻氯匹定在减少死亡率、再发心肌梗死方面优于阿司匹林单独治疗组(OR 0.23,95% CI 0.11~0.49,P<0.000 1)及阿司匹林联合华法林组(OR 0.51,95% CI 0.33~0.78,P<0.002)。噻氯匹定出现严重血细胞减少的发生率为 1%,从安全角度考虑,氯吡格雷可大规模替代噻氯匹定,避免此不良反应出现。

(3)氯吡格雷(Clopidogrel):已有研究比较了冠脉支架植入术后氯吡格雷或噻氯匹定联合应用阿司匹林的不同。Moussa 等比较了 1 406 例服用噻氯匹定和阿司匹林,及 283 例服用氯吡格雷和阿司匹林的患者的服药效果。Berger 等对 500 名患者,予以氯吡格雷加阿司匹林,予 827 名患者以噻氯匹定加阿司匹林。Muller 等对 700 名患者随机予以上述两种不同治疗方案。氯吡格雷阿司匹林国际合作研究(CLASSICS),随机将 1 020 例病例分为两组,氯吡格雷治疗组和噻氯匹定治疗组。Mishkel 等对接受任意一种方案的 875 名患者做了前瞻性研究。目前用于指导临床实践的是基于 CLASSICS 的研究结果,此项研究设置了三种治疗方案:观察时间为 28d,分为三组。①第 1 天:氯吡格雷 300mg+阿司匹林 325mg/d,随后氯吡格雷 75mg+阿司匹林 75mg/d;②氯吡格雷 75mg+阿司匹林 325mg/d;③噻氯匹啶 500mg+阿司匹林 325mg/d。主要不良心脏事件(心源性死亡、心肌梗死、靶部位动脉血管重建)均降低,但在三组间无明显差别(噻氯匹啶组 0.9%,氯吡格雷每日 75mg 组 1.5%,氯吡格雷负荷量组 1.2%)。初级终点设定为联合安全终点,噻氯匹定组发生率 9.1%,氯吡格雷联合组 4.6%(RR0.50,95%CI 0.31~0.81,P=0.005)。总之,这些研究均证实,联合应用阿司匹林和氯吡格雷患者是易耐受,至少其安全性和有效性等同于阿司匹林和噻氯匹定联合应用。

3. *静脉用糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗药* 阿昔单抗是 GP Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗药,作为急性心肌梗死经皮介入治疗的联合治疗手段,已经有了许多评价。有关依替巴肽的资料,正处于研究收集阶段。

(1)阿昔单抗:RAPPORT。阿昔单抗应用于急性心肌梗死和基层 PTCA 组织和随机研究(RAPPORT),是最早的关于 GP Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗药的研究,此研究随机将 483 个急性 ST 段抬高性心梗,发生在 12h 内的患者分为两组,分别接受阿昔单抗推注加持续静脉输入,及安慰剂治疗。最终结果显示,两组间 7d、30d、6 个月的病死率、再梗死率、靶部位动脉血管重建发生率无明显差别。但是,阿昔单抗组患者受益明显高于安慰剂对照组,后者使 7d 靶血管再次成形术发生率降低

78%，30d 降低 74%，6 个月降低 62%，同时，也使二次支架植入率降低 42%。不幸的是，阿昔单抗组的主要出血事件(16.6%vs9.5%)及所需输血人数(13.7% vs 7.9%)增加 2 倍，这已确定与肝素剂量和鞘管移取晚有关。

一些小型研究提示了不同的终点疗效。冠脉内支架和抗血栓治疗试验(ISAR-2)，入选了 401 例急性 ST 段抬高性心梗发生 48h 内并接受支架植入患者，随机分为阿昔单抗治疗组及肝素治疗组，随访 6 个月，比较再狭窄的发生率。尽管两组间再狭窄发生无明显统计学差异，但是，阿昔单抗组在减少 30d 复合终点事件发生(包括死亡、再感染发生及靶部位动脉血管重建等)方面，明显优于肝素组，前者较后者降低了 52%(5.0% vs 10.5%)。一年后，两组间差别仍有 5.7%，但未显示明显统计学意义。糖蛋白受体拮抗药开通评估研究(GRAPE)，收录了 60 例症状发生 6h 内的 ST 段抬高性心梗并接受了 PTCA 治疗的患者。导管插入前，先静脉予以阿昔单抗，评价血管成形术的效果。药物使用后 45min，造影发现 40%患者血流恢复到 TIMI 2 或 3 级，18%血流恢复到 TIMI 3 级，相比较而言，两组数据在仅接受阿司匹林和肝素的对照组，分别是 27%和 8%。Neumann 等，对 200 例 48h 内 ST 段抬高性心肌梗死并接受支架植入的患者的研究，在 14d 内进行评估血流量和心肌左心室功能的改变，在阿昔单抗组，血流速度和整体射血分数均有显著改善。30d 临床终点事件发生(病死率、再梗死率、靶部位动脉血管重建发生率明显减少。支架与溶栓治疗急性心肌梗死的闭塞冠状动脉的试验(stopami-1)确认，阿昔单抗治疗急性心肌梗死具有机械性再灌注。入选了 140 例急性 ST 段抬高性心梗发生 12h 内，并接受支架植入+ 阿昔单抗或+ 阿替普酶(纤维蛋白溶酶原激活药)患者，发现支架加阿昔单抗组有改善心肌存活(第一终点)，并由系列研究所确定，6 个月时，也改善了 63%的二级复合终点，死亡，再梗死，卒中(8.5% vs 23.2%)。

ADMIRAL：阿昔单抗在心肌梗死患者血管成形术及支架植入前的急性和长期随访试验(ADMIRAL)，300 例有 ST 段抬高心肌梗死患者，预定接受首次支架植入，随机分入阿昔单抗或安慰剂，阿昔单抗组，30d 主要综合终点事件(死亡、再梗死、靶部位动脉再通)发生率减少 59%(6.0% vs 14.6%，$P=0.01$)，6 个月后益处持续存在，临床结果相联系的冠状动脉 TIMI3 血流，在血管成形术之前就显着增多，紧接其后，并持续 6 个月，糖尿病患者应用阿昔单抗，能显著降低病死率(0% vs 16.7%，P 值 0.02)，和 6 个月的综合死亡、再梗死、靶部位动脉再通率(20.7% vs 50.0%，$P=0.02$)。

CADILLAC：控制性阿昔单抗和装置降低血管成形术晚期并发症的调查研究(CADILLAC)，收入了2 082有 ST 段抬高 MI 患者，和随访 6 个月后，主要综合终点事件(死亡、再梗死、靶部位动脉再通及卒中)发生率减少 59%(6.0% vs 14.6%，$P=0.01$)。患者随机采用 2×2 阶乘设计：支架加阿昔单抗、阿昔单抗加 PTCA，支架+安慰剂与 PTCA 加安慰剂。6 个月时，主要发现是复合终点事件，支架植入组大约是与 PTCA 组的一半(20.0% PTCA 组、PTCA 加乙胺嘧啶组为 16.5%、11.5%支架组，与支架加阿昔单抗组为 10.2%)，据造影确定再狭窄为 40.8% vs 22.2%。主要综合终点事件发生率的减少，完全是因为靶部位动脉再通率的不同，而不是死亡，再发心肌梗死，甚至 TIMI 3 血流的减少。于这项研究中，只有 PTCA 与支架相比，其受益才显示有统计学意义，如同阿昔单抗与安慰剂比较研究显示的趋势受益一样．阿昔单抗与 ADMIRAL 相比，其功效下降已部分归咎于收入了低风险人口，所反映的病死率大大低于其他主要的基层研究(PCI trials)。

(2)埃替非巴肽(Eptifibatide)：涉及 Eptifibatide 有限的数据多数为次级和试点研究，60 例 ST 段抬高心肌梗死行血管成形术治疗者，随机收入血管成形术前用 Eptifibatide 组与日常护理组。术前导致 TIMI 2 或 3 血流，血管成形术前用 Eptifibatide 组 57%的患者，日常护理组为 13%($P=0.001$)，并缩短从造影至气球膨胀时间(10min vs 22min)。一项 INTRO-AMI 研究，对 333 名有 ST 段抬高心肌梗死用埃替非巴肽加减量 t-PA 治疗，即时行 PCI 患者的次级研究(substudy)显示，校正 TIMI 帧数，在埃替非巴肽加减量 t-PA 治疗 PCI 后患者明显降低，和单用 t-PA 的比较为 17.8% vs 23.5%，$P=0.000\ 1$，PCI 后随访，其比较值亦为

17.8% vs 20.0%,$P=0.02$),如果介入时动脉开通,手术的成功较高(86% vs 68% $P=0.002$)。Integriti 的试验,包括 153 名有 ST 段抬高心肌梗死用埃替非巴肽加减量埃替非巴肽治疗,即时行 PCI 患者,结果显示,血管通畅率(TIMI 3 血流 91%和 TIMI 2 血流 9%)与心肌灌注率均高(90min 后,82%的 ST 段完全恢复)。

(六)结论/建议

现行的 ACC/AHA 和 ACCP 指南,对急性 ST 段抬高型心肌梗死,建议常规使用阿司匹林 160~325mg。两个指南均建议,对急性心肌梗死行初次 PCI 时,应使用阿司匹林。因阿司匹林可减少冠状动脉成形术后缺血性并发症发生率。虽然阿司匹林在冠状动脉成形术中的最小有效剂量尚未建立,现推荐至少在 PCI 前 2h 给予 80~325mg 的剂量。只有噻吩并吡啶(thienopyridine)衍生物,噻氯匹定和氯吡格雷一直作为替代剂量,对阿司匹林敏感的患者在冠状动脉成形术时应用,ACC/AHA 和 ACCP 指南再次建议,如果有冠状动脉支架植入、氯吡格雷为 300mg 负荷剂量,然后 75mg/d,应考虑连同阿司匹林合用,其中噻氯匹定有严重的不良反应。

在目前,GP Ⅱb/Ⅲa 抑制药与降低剂量纤溶剂联合疗法的作用仍在进行研究中,但目前试验有一些重复性表现。联合疗法的效果,减少了再发心肌梗死,没有相应减少死亡率,但以增加出血为代价。未来研究将需要解决的问题是,为何减少再心梗发病率而不降低死亡率?为什么用纤溶药出现了不同的效果?以及如何使这个联合治疗用于增加出血并发症风险的老年人?这一灌注策略是否在未来被纳入 PCI 范畴并扮演一个角色,我们将拭目以待。

目前,GPⅡb/Ⅲa 抑制药对急性 ST 段抬高型心肌梗死主要行 PCI 时的治疗作用,还正在进行研究中,许多研究已经证明,即使要等待,将患者转入有行 PCI 设施的单位而延迟治疗,PCI 的优越性也大于纤溶药。这一行 PCI 直接干预为首要灌注策略的做法,因由于人口逐渐老化,很可能会取代纤溶药的进展。纤溶药增加出血风险,给大多数需溶栓的心肌梗死患者构成更大的禁忌。更多数据出现,PCI 可在无外科条件的中心进行。目前,GPⅡb/Ⅲa 抑制药与 PCI 合用,尤其是高危病人群. 未决的问题包括:是否 PCI 一开始就采用 GPⅡb/Ⅲa 抑制剂 或等到 PCI 干预后应用?目前,阿昔单抗似乎是首选,因为它具有最强的人体的,对它有利的证据,而埃替非巴肽(Eptifibatide)正在更深入研究.

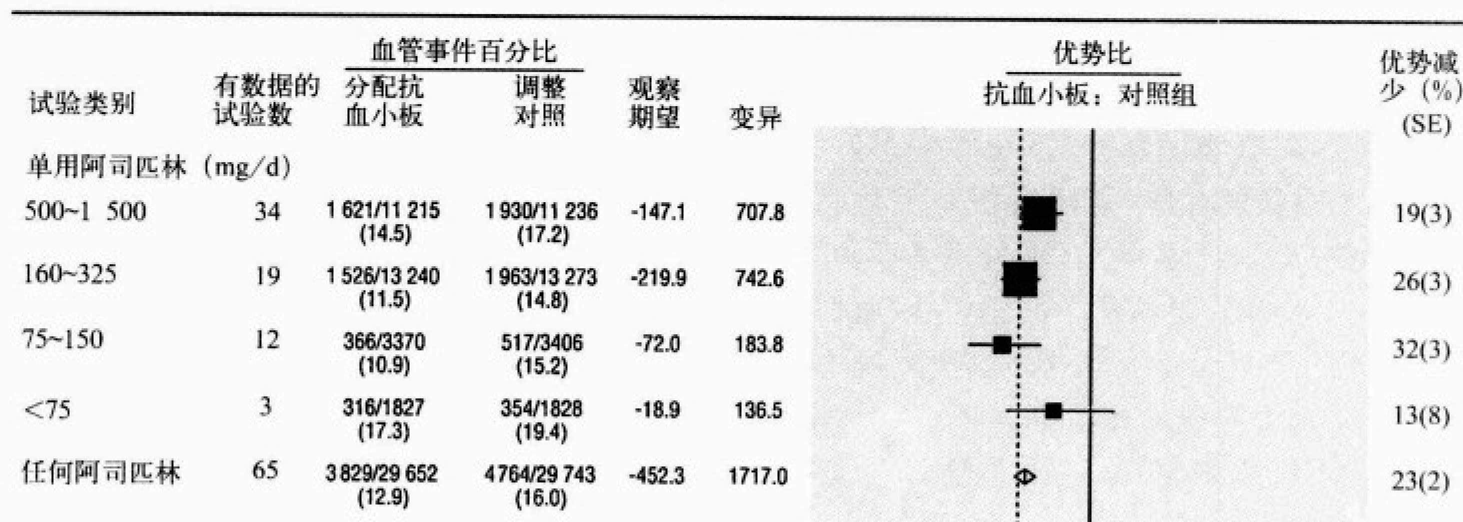
(七)二级预防

在美国,每年有超过 110 万的心肌梗死,450 000 例再发心肌梗死。超过 750 万存活者有心肌梗死病史,其中 15%~20%患者,在初次心肌梗死后 2~5 年内,有再发心梗或猝死的危险。因此,在降低冠心病发病率和死亡率中,二级预防是非常重要的。

1. 阿司匹林　如前所说,ISIS-2 研究是一个里程碑研究,负责审定在心肌梗死患者急性期或之后服用阿司匹林(160mg/d)1 个月而降低心血管事件的效能,其血管性死亡率降低 23%($P<0.000\ 1$),维持 10 年以上。阿司匹林治疗显著地减少各种原因的死亡率,卒中及再发心梗,且并没有增加主要出血或脑出血。

该抗栓审理的 12 个协作测试分析的数据,包括 18 788 例,有心梗历史,接受阿司匹林治疗或其他血小板抑制药(多数接受阿司匹林治疗)治疗,平均 27 个月。治疗使严重血管性事件,每 1 000例减少 36 个,它反映着减少再发心梗(每 1 000例中 18 例),血管性死亡(每 1 000 例中 14 例)及非致命性卒中(每1 000例中 5 例)。协作研究还审查了 195 个试验,135 640 例有高危发生动脉闭塞症,长期使用抗血小板治疗(多数仍为阿司匹林)的患者。其中高危患者,抗血小板治疗者,严重血管事件的风险降低 19%,非致命性心梗降低 34%,卒中的危险性降低 25%和血管性死亡的危险下降 15%($P<0.000\ 1$)。

最近的统计分析数据显示,在长期慢性治疗中,高剂量(500~1 500mg)的阿司匹林,并没有比中等剂量(160~325mg)或低剂量(75~150mg)应用者,能更有效地降低心血管事件(图 54-20),其中比较不同剂量阿司匹林与安慰剂对比,血管事件减少的比率,500~1 500mg/d 组是 19%,160~325mg/d 组是 26%、75~160mg/d 组是 32%。高剂量阿司匹林已知增加胃肠道出血。现有证据支持,服用 75~160mg/d 作为二级预防,出现临床急诊,需要阿司匹林立即生效时,服



试验类别	有数据的试验数	血管事件百分比 分配抗血小板	调整对照	观察期望	变异	优势比 抗血小板：对照组	优势减少（%）(SE)
单用阿司匹林（mg/d）							
500~1 500	34	1 621/11 215 (14.5)	1 930/11 236 (17.2)	-147.1	707.8		19(3)
160~325	19	1 526/13 240 (11.5)	1 963/13 273 (14.8)	-219.9	742.6		26(3)
75~150	12	366/3370 (10.9)	517/3406 (15.2)	-72.0	183.8		32(3)
<75	3	316/1827 (17.3)	354/1828 (19.4)	-18.9	136.5		13(8)
任何阿司匹林	65	3 829/29 652 (12.9)	4764/29 743 (16.0)	-452.3	1717.0		23(2)

图 54-20　抗栓试验阿司匹林剂量数据显示

从抗栓试验研究协作的统计分析数据显示，在长期慢性治疗中，高剂量(500～1 500mg)的阿司匹林，并没有比中剂量(160～325mg)或低剂量(75～150mg)应用者，能更有效地降低心血管事件(引自：The Auntithrombotic Trialist 'Collaboration)

用 160～325mg/d。极低剂量阿司匹林(<75mg/d)，比普通低剂量阿司匹林应用少、但数据显示，极低剂量有效性小(减少事件 13%)。

有血管疾病患者服用阿司匹林的风险小，包括主要出血性并发症，例如胃肠道毒性和出血性卒中。ACCP 抗栓治疗共识会议的消息说，高风险试验研究中，阿司匹林疗法的出血绝对值是<1/每 1 000 名，和 1 个研究协作的统计分析数据显示，55 462 例中，相对风险增加 1.84。已证实胃肠副作用在阿司匹林治疗组有所增加，有轻微的肠胃症状为 5.2%～40%，服用安慰剂患者为 0.7%～34%，消化性溃疡是 0.8%～2.6% 比 0%～1.2%，主要消化道出血两组均<1%。另一个研究统计分析了 24 个服用阿司匹林治疗的临床试验，包括近 66 000 人，发现服用阿司匹林患者，2.47%发生消化道出血，安慰剂组为 1.42%，相应的比值为 1.68，这个统计分析不支持减少阿司匹林剂量(每减少 100mg 剂量的阿司匹林，相对风险降低 1.5%)能显著减少出血。以前的文献发现，与胃肠毒性相关的阿司匹林剂量是每日 30～1 300mg。英国短暂性脑缺血发作(英国社区)研究，支持剂量-反应相关性的表现，发现肠胃症状在高剂量(1 200mg/d)组比低剂量(300mg/d)组明显而更加频繁。最近的分析观测了阿司匹林治疗作为血管事件二级预防的风险和效益，发现用阿司匹林预防任何造成一人死亡需要治疗的人数是 67，而需治疗 100 例，其中查出一例非致死消化道出血。

阿司匹林减少心血管事件和死亡的风险可达 25%，看来，阿司匹林的抗血小板作用对于所有病人的疗效并不一致，10%～20%阿司匹林治疗患者，仍发生复发性血管事件。临床阿司匹林抵抗，包括虽然有治疗剂量阿司匹林的患者，可仍发生血管栓塞或血栓性事件。测定血小板聚集、血小板活性，出血时间和 TXA_2 产物，可证实阿司匹林对个别患者不同的作用。以往的研究估计，8%～45%的人有阿司匹林抵抗；目前的解释是，包括血小板激活的通路不能被阿司匹林阻断，某些患者，为了达到最佳抗血栓效果，可能需要较高剂量的阿司匹林，而某些患者，尽管用了治疗剂量的阿司匹林，仍可产生 TXA_2。

2. 噻氯吡啶类(thienopyridines)

(1)氯吡格雷：氯吡格雷对比阿司匹林对患者缺血性事件的危险(CAPRIE)试验研究，旨在评估氯吡格雷与阿司匹林，在已知动脉硬化血管疾病患者，预防心血管事件的疗效，19 000 例近期(前 6 个月内)缺血性卒中，或者最近发生(前 35d 内)心肌梗死，或症状性周围血管疾病患者，随机分入氯吡格雷(75mg/d)或阿司匹林(325mg/d)组，随访平均 1.9 年，复合终点为发生缺血性卒中，心肌梗死、血管性死亡。意图-治疗分析显示，氯吡格雷组的相对危险减少 8.7%(95% CI 0.003～0.165 $P=0.043$)，治疗分析显示，相对风险减少 9.4%. 复合终点主要是非致死 MIS 减少了 16%，及致死的 MIS 减少 22%。副作用无明显差别，阿司匹林组，消化道出血呈现增加

(2.66%与 1.99%),胃肠忍耐性为 17.59%与 15.01%、中性粒细胞减少症(0.17% vs 0.10%),而氯吡格雷组,皮疹增加(6.02%与 4.61%). 有趣的是有一个明显的趋势,氯吡格雷对于心肌梗死亚组的受益,无统计学意义(事件率为 5.03% vs 4.84%,$P=0.66$). 澄清这个问题,在缺血性卒中和周边血管疾病组中,所有有心肌梗死病史的患者(2 144),加上心肌梗死组患者(6 302),发现初期复合相对危险降低 7.4%,无统计学意义(95% CI 0.052~0.186)。

另一个 CAPRIE 数据分析,对于 617 例在随访中发生急性心肌梗死的患者进行数据分析显示,氯吡格雷使发生心肌梗死的风险下降 19.2%,在所有事件中发生率均较低。1 480 例曾经冠脉旁路移植的患者,联合事件发生率也经过再次评估,显示氯吡格雷能降低血管死亡、心肌梗死和缺血性卒中的联合终点发生率 36.3%(95% CI 0.134~0.531,$P=0.004$)。作为 CAPRIE 研究,氯吡格雷已经被证实,能降低近期卒中、心肌梗死或已患有周围血管病的患者发生动脉硬化相关事件。

(2)氯吡格雷加阿司匹林:氯吡格雷对预防不稳定型心绞痛的复发事件试验(CAPRIE 试验),检查了使用阿司匹林加氯吡格雷在急性冠状动脉综合征和作为心肌梗死二级预防的作用。试验入选了 12 562 例经心电图或心肌酶明确诊断为急性冠脉综合征患者,其症状首发时间不超过 24h,这些患者被随机分成氯吡格雷合用阿司匹林组或单用阿司匹林的对照组。氯吡格雷的用法是负荷剂量 300mg,随后每天 75mg,阿司匹林用法为每日服用 75~325mg,平均疗程为 9 个月,将发生心血管死亡、心肌梗死或卒中作为联合终点。1 年后,氯吡格雷合用阿司匹林组相对风险下降 20%(95% CI 0.1vs 0.28,$P<0.001$),在最初 30d 的急性期内,相对风险下降 21%,30d 后到研究结束的慢性期内,相对风险下降 18%。与对照组相比较,氯吡格雷组患者严重出血(3.7% vs 2.7%)和轻微出血(5.1% vs 2.4%)发生率高,但是致命性出血或出血性卒中的发生率无显著增加。CURE 研究关于出血事件的回顾性分析,发现氯吡格雷联合阿司匹林所引起的严重和致命性出血是剂量依赖性的,然而阿司匹林的疗效并不随其剂量的增加而增加。CURE 研究的解释对于当今临床实践的帮助微乎其微,因为该研究在欧洲完成,大多数患者接受保守、非介入性治疗,住院期间仅仅 5.9%~7.2%病人接受 GPⅡb/Ⅲa 受体阻滞药,也只有 20%患者进行血管重建术。这种临床实践方式与北美较积极、侵入性治疗风格不同,因而限制了其研究发现的实用性。虽然 CURE 研究不是严格的二级预防研究,CURE 研究提示了心肌梗死后服用阿司匹林的基础上加用氯吡格雷的益处,但是却增加了出血的发生。

氯吡格雷减少观察期间的事件(CREDO)试验,探索 PCI 术后氯吡格雷和阿司匹林联合应用预防心血管事件的长期作用。虽然 CREDO 并不是刻意设计为择期 PCI 术后的二级预防研究,但是在入选患者中,13%患过心肌梗死,超过 50%患者为不稳定性心绞痛。然而,研究的第二部分,入选了 2 116 例患者,先按标准服用氯吡格雷 28d,再随机分配为进一步每天服用 75mg 氯吡格雷的氯吡格雷组或对照组,所有的患者均服用常规剂量的阿司匹林 85~325mg。1 年后,发生死亡、心肌梗死和卒中的联合终点相对危险下降 26.9%(95% CI 0.039~0.444,$P=0.02$),这种益处是在标准 28d 治疗以外获得的,因为第 4 周至 1 年的相对风险下降 37.4%(0.95 CI 0.018~0.601,$P=0.02$)(参见第 58 章)。氯吡格雷组的主要出血事件发生率有增加的趋势(8.8% vs 6.7%,$P=0.7$),大约 2/3 主要出血发生在接受冠状动脉旁路移植患者身上。在近期报告的 CRUSADE 注册研究中,62%急性冠脉综合征患者进行过冠脉造影,36%患者进行 PCI 术,ACS 患者进行常规侵入性治疗已经成为主导的治疗策略,氯吡格雷和阿司匹林联合应用有可能作为 PCI 术后二级预防的标准治疗方案。

3. 口服的糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗药 血小板激活和聚集是引发冠状动脉血栓及 ACS 的重要组成部分。血小板可以通过几种不同的启动机制被激活,血小板聚集的最后共同通路涉及Ⅱb/Ⅲa 受体。现已经明确,静脉使用 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗药治疗急性冠脉综合征,以及作为 PCI 术的辅助治疗。对于 ACS,这些药物的作用主要发挥于灌注期,而对于治疗的作用较少。ACS 发作后,血小板活性持续不断地增强,与随后发生的缺

血或死亡紧密相关，进行性增强的血小板活性，在再发缺血的病理生理中起到了不可或缺的作用。尽管阿司匹林和噻吩吡啶类药物抗血小板聚集作用相对较弱，但已经被证实，两者在二级预防上的作用，可使血管事件发生的相对风险下降25%～30%。因而，比两者作用强的GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药口服制剂，可能带来更大的临床益处。

口服GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药是属于肽类制剂，通过竞争性抑制GPⅡb/Ⅲa受体起作用。它们通常是前体药物，口服吸收后，在血液中转换为有活性的成分。口服制剂的半衰期通常比较长，因而为了达到相对稳定的GPⅡb/Ⅲa受体拮抗作用，往往每日1次、2次或3次给药。因为是口服制剂，所以，可以用于长期治疗，尤其是超过1年的疗程。同静脉制剂一样，口服制剂也同样存在两大类药物，一种是通过与受体竞争性抑制和短时间解离而起作用，其浓度水平高，是获得高效能地抑制血小板的关键，另一种如阿昔单抗，是与血小板紧密结合，药物主要与循环中的血小板结合。

所有GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药，口服制剂初期研究的二阶段试验，均得到理想的结果，随后均进入更大规模的三期临床试验。在这项初步研究中，通过测量4周20μmol/L ADP诱导的血小板聚集度，观察到这些药物均获得有效、剂量相关的慢性血小板阻断作用，作用范围从安慰剂的水平到几乎完全抑制，同时轻微出血的发生率有所增加，通常是碰伤或黏膜出血。

(1)西拉非班(Sibrafiban)：SYMPHONY-I。第一个西拉非班对比阿司匹林对急性冠状动脉综合征后缺血事件的最大预防作用试验，是随机、双盲、阿司匹林对照试验，西拉非班两种用法治疗急性冠脉综合征。9 233例急性心肌梗死或高危的不稳定性心绞痛患者(ST段下移超过0.05mm)，病情相对稳定12h，随机接受阿司匹林(每12h 80mg)或高剂量西拉非班或低剂量西拉非班，每12h 1次，持续3个月。西拉非班的剂量是根据体重和肾功能情况，选择3mg、4.5mg或6mg。一级有效终点为死亡、心肌梗死和再发严重心肌缺血的联合终点。阿司匹林组(9.8%)、低剂量西拉非班(10.1%)和高剂量西拉非班组(10.1%)的一级终点无显著差异。同样，单一的死亡、心肌梗死和再发心肌缺血发生率也无明显差异。而主要出血的发生率在西拉非班高、低剂量两组(5.7%、5.2%)远远多于阿司匹林组(3.9%)。

SYMPHONY-Ⅱ：第二个SYMPHONY试验研究低剂量西拉非班加阿司匹林、高剂量西拉非班、单用阿司匹林对以死亡、心肌梗死和再发严重心肌缺血为联合终点的影响，研究中期就因为SYMPHONY-I的研究结果而提前中止了。这项研究入选了6 671例稳定性的急性冠脉综合征患者，试验中止前随机分组，随访平均90d，三组的一级有效终点无显著差异，高剂量西拉非班组10.5%、阿司匹林组9.3%、低剂量西拉非班加阿司匹林组9.2%。二级终点在阿司匹林组和低剂量西拉非班加阿司匹林组无明显差异，但是高剂量西拉非班组死亡率显著增加(95%CI 1.17～2.88)，高剂量组西拉非班组的心肌梗死发生率也显著增加(95% CI 1.03～1.69)。主要出血在两种剂量的西拉非班组均有所增加，高剂量组为4.6%、阿司匹林组4.0%、而西拉非班加阿司匹林组为5.7%。

(2)珍米洛非班(Xemilofiban)：EXCITE。评估口服珍米洛非班控制血栓性事件试验(EXCITE)，研究入选了7 232名进行择期PCI并没有静脉使用GP Ⅲb/Ⅱa抑制药的患者，使用珍米洛非班。将患者随机、双盲分为三种治疗方案的一种：PCI术前30～90min内使用20mg，每天3次共20mg维持；PCI术前30～90min内使用20mg，每天3次共10mg维持；对照组。所有患者均服用阿司匹林80～325mg，安放支架的患者每天2次，每次服用250mg噻氯匹定，维持14～28d。6个月死亡、心肌梗死和急诊血运重建术的联合终点，在对照组发生率为13.6%，在10mg珍米洛非班组为13.9%，在20mg珍米洛非班组为12.7%(P=NS)。10mg珍米洛非班组与对照组相比较30d(0.8% vs 0.3%，P=0.02)、6个月(1.7% vs 1.0%，P=0.04)和7个月(1.9% vs 1.0%，P=0.02)的死亡率有所增加。珍米洛非班组的中度和严重出血、需要输血、其他出血和血小板减少症发生率较对照组增多。

(3)奥波非班(Orbofiban)：OPUS-TIMI-16。奥波非班治疗不稳定性冠脉综合征试验(OPUS-TIMI-16)，入选了来自28个国家888所医院的10 288名患者(原计划12 000名)。急性冠脉综合征定义为：72h内发生过静息心绞痛，持续了

5min，伴随ST段改变、心肌标志物阳性或者既往有血管病变史。所有患者都服用阿司匹林150～162mg，双盲随机分为两种剂量奥波非班组和对照组。随访一级终点，一级终点就是死亡、心肌梗死、因再发心肌缺血而再入院或再次血运重建术以及卒中。一种剂量是奥波非班每天2次、每次50mg维持到试验中止(50/50组)，另一种是奥波非班每天2次，每次50mg，服用30d后(高风险时期)，减量到每日2次，每次30mg(50/30组)。因为50/30组的30d死亡率出乎意外地显著增高，试验被迫提前中止。30d一级联合终点各组无明显差异，对照组死亡率为1.4%，50/30组2.3%(50/30组 vs 对照组 $P=0.000\ 3$)，50/50组1.6%。10个月随访，50/30组的死亡率仍然显著增高(5.1% vs 3.7%，$P=0.009$)，而联合终点仍具有可比性。奥波非班两组的主要、严重出血和血小板减少症的发生率明显高于阿司匹林组。

(4)洛曲非班(lotrafiban)：BRAVO。通过阻断GPⅡb/Ⅲa受体避免血管栓塞事件(Bolckage of the Glycoprotein Ⅱb/Ⅲa Receptor to Avoid Vascular Occlusion，BRAVO)研究，是一项关于洛曲非班的Ⅲ期临床试验。给药方案为30～50mg，1日2次。该试验因为涉及安全性、有效性而被数据及安全管理委员会提前终止。本试验入选的目标人群为30个国家超过700个临床中心的9 200个患者，分别为近期不稳定心绞痛、心肌梗死、TIA、缺血性脑卒中或有"double bed"血管疾病(定义为：外周血管疾病合并心血管或脑血管疾病)者。随访6个月至2年时间，联合初级终点事件为死亡、心肌梗死、卒中、近期因再发缺血入院或行紧急血运重建治疗。截至试验终止，共入选9 198个患者。结果显示，洛曲非班与安慰剂相比，死亡率升高(2.7 vs 2.0%，$P=0.022$)，严重血小板减少症发生率升高(2.2% vs 0.5%)，出血风险升高(4.2% vs 1.3%)，$P<0.000\ 1$。

(5)其他药物：如今，还有其他两种GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药已进行了口服和静脉给药途径的研究评估，即Klerval(RPR 10 989)和来达非班(lefradafiban)。联合TIMI-15A和B试验，是一项对Kerval口服和静脉两种给药途径剂量变化的Ⅱ期试验，共入选233例非ST段抬高型急性冠脉综合征患者。结果表明血小板聚集，呈现给药剂量依赖性变化。静脉给药途径较口服给药能在稳定水平发挥更好的抗血小板作用。但与安慰剂比较，两种给药途径均有增高主要出血事件、血小板减少症发生的趋势。一项Ⅱ期临床试验——纤维蛋白原受体占用研究(Fibrinogen Receptor Occupancy Study，FROST)，采用来达非班口服给药方式。研究对象为532名不稳定心绞痛或非ST段抬高型心肌梗死患者。根据给药剂量不同，随机分为三组，服药30d。结果发现一个有趣的现象，即TNI高于基线水平的患者，联合临床事件的发生呈现剂量依赖性下降趋势(安慰剂组50%，20mg组42.1%，30mg组35.7%)，与静脉给予GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药的研究结果类似。同时，出血风险也呈剂量相关性增长。因此，高剂量组的研究提前终止。

对两种长效GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药也已进行了研究。研究发现延迟抗血小板作用需避开药物与GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药结合形成的前聚合物的"开-关"(on-off)效应发生的可能性。这一现象可解释以前关于GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药研究的发现。罗昔非班(roxifiban)的牢固结合作用与阿昔单抗(abciximab)类似，其解聚半衰期为7min，比短效GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药如替罗非班(tirofiban)作用时间长40倍。另一种药物cromafiban也有较长的半衰期，因而可预见其对血小板抑制作用的稳定性，但目前该药物尚未被广泛研究。

(6)荟萃分析：对涉及33 326例患者的四项已公布的，大型Ⅲ期多中心随机试验(SYMPHONY 1和2，EXCITE，OPUS-TIMI-16)的数据，进行了两项荟萃分析，旨在更好地理解在治疗急性冠脉综合征患者时，口服GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药为何并未显示静脉给药同等的疗效(表54-6)。该两项荟萃分析得出一致的结论，即口服GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药死亡率升高(31%～37%)，有统计学意义。这一死亡率升高并未将阿司匹林联合使用与否考虑在内。其中使用阿司匹林者占38%～44%，未使用者占34%～37%。同样死亡率升高的现象在低剂量组(32%)和高剂量组(42%)均能见到。在单一临床试验中均观察到，出血事件发生率增高有统计学意义。荟萃分析更加证实这一结论：主要出血事件增加74%(OR 1.74，95%CI 1.52～2.0，$P<0.001$)。Chew等人对心肌梗死患者30d内的综合分析并未

显示出血事件有统计学意义的增长(OR 1.04,95% CI 0.93～1.16)。Newby 等人的荟萃分析显示心肌梗死患者 30d 后出血风险增加(OR 1.16,95% CI 1.03～1.29)(图 54-21)。

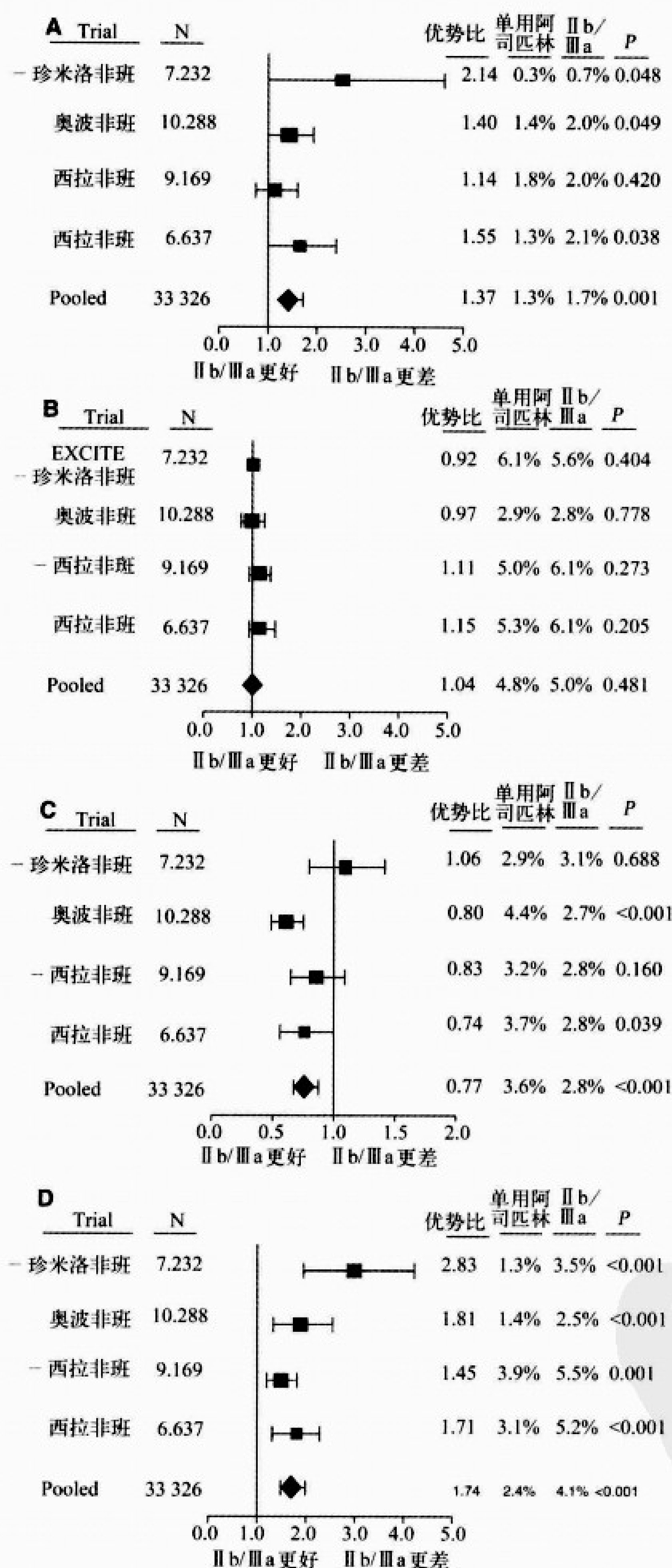


图 54-21 比值比率和 95%可信区间:患者口服 GP Ⅱb/Ⅲa 抑制药 30d 以后,(A)死亡;(B)心肌梗死;(C)紧急血运重建;(D)主要出血的风险

(引自:chew et al)

对单一试验或综合数据的深入分析均未得出，为何这些药物失败的统一解释，反而显示可能为多因素所致。有几种假设机制试图解释这种自相矛盾的现象，即强大的抗血小板作用(出血率增高)与临床有效性的缺乏(死亡率升高)。

表 54-6 口服 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗药的Ⅲ期临床试验的总结

研究名称(附注)	随机入选的患者数目	有效分析的患者数目	药物与给药剂量(1)	建议	登记时间	靶效应(2)(%)	治疗时间	初级终点
EXCITE	7 232	7 232	珍米洛非班 10mg，3/d，20mg，3/d	选择性 PCI	冠脉介入术前 30～90min	40～70 60～90	6个月	死亡，心梗，血运重建治疗
OPUS-TIMI16	10 302	10 288	奥波非班 50/30(3) 50/30(4)	ACS后	72h内	45～65 55～85	计划1年	死亡，心梗，紧急血运重建治疗，再入院治疗，卒中5
SYMPHONY	9 233	9 169	西拉非班低剂量(6)高剂量(7)	ACS后	12h～7d	≥25 ≥50	90d	死亡，心梗，严重再发缺血
2nd SYMPHONY	6 671	6 637	西拉非班低剂量；高剂量	ACS后	12h～7d	≥25 ≥50	计划12～18个月	死亡，心梗，严重再发缺血(8)
BRAVO	9 198	无	洛曲非班	二级预防	＞14d(心肌梗死)＞30d(卒中)	60～70	事件终止；≥6个月	死亡，心梗，卒中，再发缺血，紧急血运重建治疗

(1)以阿司匹林研究为背景，除了 SYMPHONY 研究；只在 SYMPHONY 研究中使用小剂量
(2)20μmol/L 二磷腺苷的抗小板聚集作用
(3)30d 50mg，每日3次，之后 30mg 每日2次
(4)30d 50mg 每日3次，之后 50mg 每日2次
(5)在 30d～10 个月内报告
(6)3mg，4.5mg，或 6mg 每日2次，根据体重和血清肌酸酐水平达到抗血小板的靶目标
(7)3mg，4.5mg，或 6mg 每日2次，根据体重和血清肌酸酐水平达到抗血小板的靶目标
(8)时间一事件分析
(9)研究被数据和安全管理委员会提前终止
全称：
BRAVO. Blockade of the Receptor Against Vascular Occlusion
EXEITE. Evaluation of Xemilofiban in Controlling Thrombotic Events
OPUS-TIMI. Orbofiban in Patients with Unstable Angina-Thrombolysis in Myocardial Infarction
SYMPHONY. Sibrafiban versus aspirin to Yield Maximum Protection from ischemic Heart events post-acute cOro-Nary sYndromes

(7)药动学及药效学：目前广泛认可，这些药物口服的药动学和药效学特性，是其临床无效性的原因。考虑到这些药物应用时最基本、最重要的问题是，在慢性病治疗过程中，血小板抑制作用正确的靶目标仍不十分明了。阻碍这一问题明朗化的原因，在于缺乏快速、便捷地监测血小板抑制作用水平高低的手段。之前的临床研究显示，当应用 GpⅡb/Ⅲa 受体拮抗药后，当发挥的抗血小

板作用>80%时，对于ACS患者或行PCI时获益最大。目前，对低水平的抗血小板作用是否有效尚不清楚。对慢性病的治疗，在ACS患者或行PCI治疗时，通过静脉给药途径达到强大的抗血小板作用，由于其高出血风险难以被患者耐受。因而为更好地被患者耐受，可选择低水平抗血小板作用的方案。但是，口服低剂量的药物，在治疗过程中的大部分时间，血药浓度达不到有效水平。口服给药途径具有以下缺点：生物利用率低、半衰期短、关闭速度（“off-rate”）快、因血清药物浓度和抗血小板作用的波动，导致抑制血小板作用的可逆性变化。在血清药物处于谷浓度时会产生“反弹效应”，此时游离的活化的GPⅡb/Ⅲa受体易与纤维蛋白原结合。这种现象解释了为何在低水平抗血小板方案应用时，会出现血小板活化和聚集的增加效应。Chew等人的荟萃分析尝试解释这一过程，但并未发现低剂量与高剂量治疗方案两者之间存在统计学差异。因而得出结论，增加剂量并不能带来更好的临床疗效。

(8)联合应用阿司匹林与血小板活化：最初口服GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药的临床研究，尤其是SYMPHONY 1研究之所以得出阴性结论的原因，归咎于未联合使用阿司匹林。阿司匹林、口服GpⅡb/Ⅲa受体拮抗药联合应用，可发挥抗血小板协同作用。同时由于阿司匹林持续的抗血小板作用，弥补了GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药处于谷浓度时，无抗血小板作用的缺陷，因而显示联合应用方案比单用GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药获益更多。但SYMPHONY2研究发现，在低剂量西拉非班(sibrafiban)的基础上，加用阿司匹林不仅未改善疗效反而使出血率增加。两个荟萃分析的结果均证实，无论使用阿司匹林与否，口服GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药缺乏有效的抗血小板作用，因而药物之间的相互作用不足以解释阴性结论。

潜在的最重要的方面在于使用阿司匹林伴随如下效应：阿司匹林通过减少血小板TXA_2的合成达到抑制血小板活化，这是接近血小板聚集的最近一步。GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药作用于血小板聚集的共同通路，而对血小板活化不起作用。血小板聚集仅为血小板活化的一种最终产物。另一个主要的最终产物，包括血小板脱颗粒，此过程释放前凝血物质、血管反应介质、生长因子。活化过程导致炎性介质的释放，在血栓和动脉粥样硬化形成过程中起重要作用。阿司匹林和氯吡格雷，尽管抗血小板的作用较弱，但由于能可逆性地抑制血小板活化过程中的多条旁路，因而能产生较好的降低死亡率的作用。阿司匹林和GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药拮抗血小板血栓形成是在不同的阶段。在不同时间，抑制血小板的活化还是聚集显得更重要——例如，在急性冠脉综合征的急性期或慢性过程的二级预防中。

(9)对血栓形成前状态的影响：口服GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药对血栓形成前状态的效果，是用于解释其导致死亡率增加的机制。对血栓形成前状态的效果，是否会转变为明显临床缺血事件，两个荟萃分析的结论并不一致。Chew等人分析发现，心肌梗死的发生率无显著增加，而Newby等人分析发现，若时间推移至30d后，这种缺血事件发生率明显增加。现在有几种假设机制：第一，当GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药与GPⅡb/Ⅲa受体结合后，有效地发挥抗血小板聚集作用，血小板的其他作用如分泌功能、前凝血物质活性、血小板-白细胞相互作用会增强。内源性配体与GPⅡb/Ⅲa受体结合后引起构型的变化，通过受体细胞膜复合体产生“由外向内”的信号传导，从而影响血小板的功能，并且通过产生新的抗原决定簇(配体诱导的结合部位)反过来影响血小板的功能。这些合成的药物可与GPⅡb/Ⅲa受体上不同的配体相结合，产生继发的信号传导，导致患者处于血栓形成前状态。这两种互相矛盾的血小板和前凝血物质活化过程，可通过测量纤维蛋白原结合和α-颗粒释放的增强来证明。其次，阿昔单抗的研究数据显示，在低水平拮抗药浓度，和通过口服GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药，达到低水平抗血小板作用时，可见到激动剂诱导的血小板聚集增加的现象，导致血栓形成的潜在可能性增加。来自OPUS-TIMI-16研究的亚组分析也同样支持这一结论：奥波非班导致血小板反应性增加。测量血小板活性如P-选择蛋白水平增加。

(10)毒性反应：RGD(精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸)序列，或被口服GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药结合的位点，可以在多种蛋白质中发现。这些位点，成为GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药非选择性作用产生的原因。口服药物的直接毒性反应已在动物研究中发现和

证实。这种非选择性结合导致了细胞死亡。半胱天冬酶-3酶原 活化后转化为半胱天冬酶-3,将调节程序性细胞凋亡。半胱天冬酶-3酶原与GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药有相容性结合位点。动物实验证实,当细胞在珍米洛非班或奥波非班中培养时,半胱天冬酶-3表达和心肌细胞凋亡均增加。

(11)双嘧达莫(Dipyridamole):双嘧达莫是一个双嘧啶复合物,但其抗血栓形成作用仍无法解释。目前认为双嘧达莫通过降低血小板聚集、血小板黏附于人工瓣膜而起到增加血小板的存活、减少红细胞变形性的作用。

有少数研究评价双嘧达莫单用或与阿司匹林联合应用的效果。单一治疗的研究显示,心梗后1个月内使用双嘧达莫与安慰剂相比不能获益。双嘧达莫-阿司匹林再梗研究(The two of Persantine-Aspirin Reinfarction Studies),对超过5 000例心梗后患者,应用阿司匹林单用、阿司匹林+双嘧达莫、安慰剂三组研究发现,联合治疗组的联合事件(冠脉死亡和再梗)、再梗事件的发生率与安慰剂相比,分别减少25%和20%~37%。近期的欧洲卒中预防研究(European Stroke Prevention Studies)也证实,有脑血管病史的患者,联合应用阿司匹林和双嘧达莫与安慰剂比较,前者可使心肌梗死的发生率降低。然而,这种具有统计学意义的差异,只见于第一个欧洲卒中预防研究中,相对危险降低38.9%($P<0.01$)。

(八)结论/推荐

自ISIS-2试验以来,阿司匹林一直作为预防心肌梗死二级预防中,抗血小板治疗的“金标准”。但来自CREDD试验的新证据表明,抗血小板治疗的标准已发生了变化:初始冠脉事件后,联合应用阿司匹林和氯吡格雷至少1年,已成为新标准。尽管目前尚无之后是否应用氯吡格雷的证据,但在1年后,仍须谨慎评价患者的风险,若患者再发心脏事件的年风险程度高,氯吡格雷需配合阿司匹林服用终生。ACC/AHA和ACCP均推荐阿司匹林的使用剂量为每日80~325mg,该范围内的低剂量显示,与高剂量同等有效的抗血小板作用,但其出血并发症较少。

对口服GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药的研究结果,最初令人失望。无数矛盾依然存在。由于血小板适宜的抑制水平未知,如何平衡药物的有效性和安全性、是否需要附加药物、是否需要监测血小板功能指导药物使用,这些问题仍不清楚。但最近的研究数据显示,对PCI术后和ACS患者进行的前瞻性研究,联合使用阿司匹林和氯吡格雷时,患者可从长期使用氯吡格雷中获益。对于既往研究中给定的一致性风险,除非突破局限在GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药的抗血小板、抗凝治疗作用,否则未来对于口服GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药大样本的临床研究不可能进行。

四、抗凝治疗

(一)非ST段抬高型心肌梗死

1. 普通肝素 Unfractionated heparin(UFH)

普通肝素不是指单个分子,而是由不同长度和成分组成的黏多糖超链族。UFH由不同种类糖类物质组成的混合物,其分子量在3 000~30 000Da不等(平均分子量约为15 000Da)。这些分子中,大约只有1/3具有抗凝活性。UFH本身不具有抗凝的性质,但却是抗凝血酶(曾称为抗凝血酶Ⅲ)的辅助因子。抗凝血酶是天然的凝血酶,可被凝血因子Ⅹ、Ⅸ、Ⅺ、Ⅻ激活。UFH通过形成1:1化学计量学复合体,可激发抗凝血酶Ⅲ活性(图54-22),增强其结合、中和凝血酶及其他活化纤溶因子的能力。UFH包含独特的戊多糖,可结合到抗凝血酶的肝素结合位点有趣的是,UFH族中只有1/3分子表达这种戊多糖。高剂量UFH同样可与肝素辅助因子Ⅱ相结合,只作用于凝血酶衰变过程中,此时,高亲和力的戊多糖,不需要结合位点。

凝血酶和因子Ⅹa结合至血栓、血小板、纤维蛋白降解产物或血管内皮后,被肝素-抗凝血酶Ⅲ复合体灭活,起到保护作用。此时,灭活纤维蛋白-凝血酶复合体需要的UHF数量,要较灭活游离的凝血酶大20倍。通过肠道外给药途径,肝素与内皮细胞、单核巨噬细胞、血浆蛋白相结合。这种天然的UHF抗凝活动,特别是血小板因子4和玻璃体结合蛋白,连同肝素结合蛋白的不同水平,可解释为何UFH给药剂量的个体化方案,仍能达到同等的抗栓效果。UFH的剂量增加与抗凝效果的增加不成比例,其药动学过程相当复杂。由于肝素抗凝效果的多变性和复杂性,使用肝素需要密切监测。

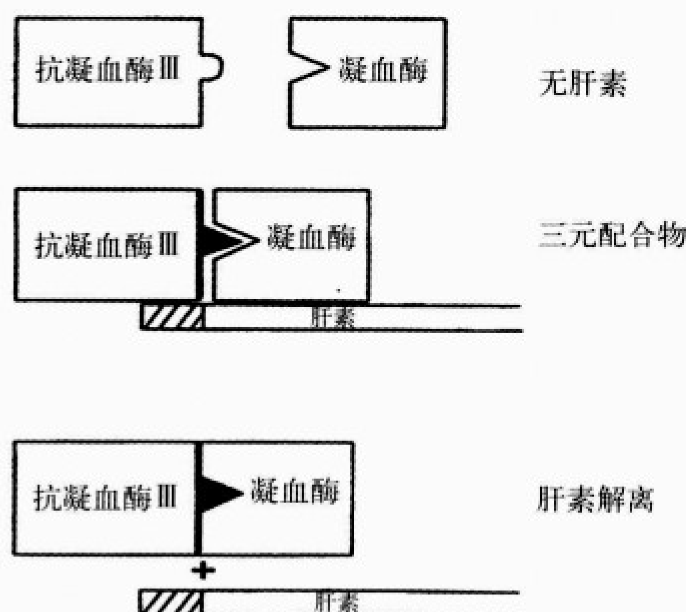


图 54-22　凝血酶被肝素灭活

上图．抗凝血酶Ⅲ，是一个无肝素的缓慢抑制药；中图．肝素通过高亲和力戊多糖与抗凝血酶Ⅲ结合，诱使凝血酶Ⅲ构象变化，从而转化为凝血酶Ⅲ，变成由慢到极快的抑制药；下图．抗凝血酶Ⅲ共价地与凝血酶结合、肝素从复合体中分离出来，肝素重新可以应用

肝素与阿司匹林联合使用，是目前治疗不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死的主要方法。早期的几项临床研究证实，肝素疗效优于安慰剂和阿司匹林。但随着肝素和阿司匹林联合治疗已作为当今临床标准，以前的用药方案已不再使用。

为明确不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死患者，在阿司匹林治疗的基础上加用肝素有更多的临床获益，一些试验将单用阿司匹林、阿司匹林基础上加用静脉肝素做了比较。加拿大阿司匹林-肝素研究（The Canadian aspirin-heparin trial），对 479 名不稳定性心绞痛患者进行随机分组：阿司匹林组（325mg 每日 2 次）、肝素组（10 000U/h）与联合用药组。平均随访 6 天，联合用药组与阿司匹林组相比，心梗发生率无显著下降（1.6% vs. 3.3%，RR 0.49，95%CI 为 0.09～2.72，$P=0.4$），顽固性心绞痛也无显著下降（10.7% vs. 16.5%，RR 0.60，95%CI 为0.28～1.27，$P=0.18$）。联合用药组的严重出血事件发生率轻度增加（3.3% vs. 1.7%）。RISC 群组研究对 796 名不稳定心绞痛或非 Q 波性心梗患者进行了随机分组：：阿司匹林组（75mg ，每日 1 次）、静脉肝素组、联合用药组及安慰剂组。发现在 5d、30d、90d 时，阿司匹林组和联合用药组的联合终点事件（心梗和死亡）发生率无显著差异[147]。Cohen 等人的一项试验性研究，即对急性冠脉综合征的抗凝药物治疗（Antithrombotic Therapy in the Acute Coronary Syndromes，ATACS）研究，比较了 93 名不稳定心绞痛或非 Q 波型心梗的患者，三组不同的抗凝方案的疗效：阿司匹林组（325mg/d）、肝素随后使用华法林组、阿司匹林（80mg/d）＋肝素随后使用华法林组。3 个月后终点事件无显著差异。原因在于本试验各组之间未充分区别开来，同时只有 25%的患者最终登记入选。较大规模的 ATACS 试验，对 214 名患者研究随机分组：阿司匹林组（162.5mg/d）、阿司匹林＋肝素随后改为阿司匹林＋华发林联合治疗组（INR2-3）。2 周、12 周时，联合治疗组缺血事件（再发心绞痛、心肌梗死、死亡）显著下降，分别为 10.5% vs. 27%，$P=0.004$；13% vs. 25%，$P=0.06$。不稳定心绞痛者及非 Q 波型心梗者相比无显著差异。Holdright 等人研究对 285 名患者，随机分组：UFH＋阿司匹林组（150mg/d）与单用阿司匹林组。结果显示，联合治疗组较阿司匹林组，心梗或死亡风险呈下降趋势（27.2% vs. 30.5%，P=NS）。Gurfinkel 等人的研究，将 219 名患者进行随机分组：阿司匹林组（200mg/d），阿司匹林＋UFH 组，阿司匹林＋低分子肝素组。阿司匹林＋UFH 组与阿司匹林组相比，总的缺血事件（63% vs 59%）、再发心绞痛（44% vs 37%）、主要出血事件（3% vs 0%）均未见显著差异。

这些单一试验的综合数据分析，不能得出联合肝素＋阿司匹林较阿司匹林单用获益更多的结论。1996 年，对 6 项试验研究的荟萃分析，尝试克服小规模研究的局限，通过对数据的综合分析，得出结论：在药物治疗期间，心梗或死亡发生率降低了 33%，其可信区间跨越范围落在 95%CI 0.02～0.56（图 54-23）。尽管这种差异无统计学意义，但结果支持，UFH＋阿司匹林联合治疗用于非 ST 段抬高型心梗。

2. 低分子量肝素（Low-molecular-weight heparins，LMWHs）　是通过化学或酶学方法解聚后，从 UFH 提炼出来的近似 UFH 1/3 大小的片断（图54-24）。工业生产中，用不同方法解聚

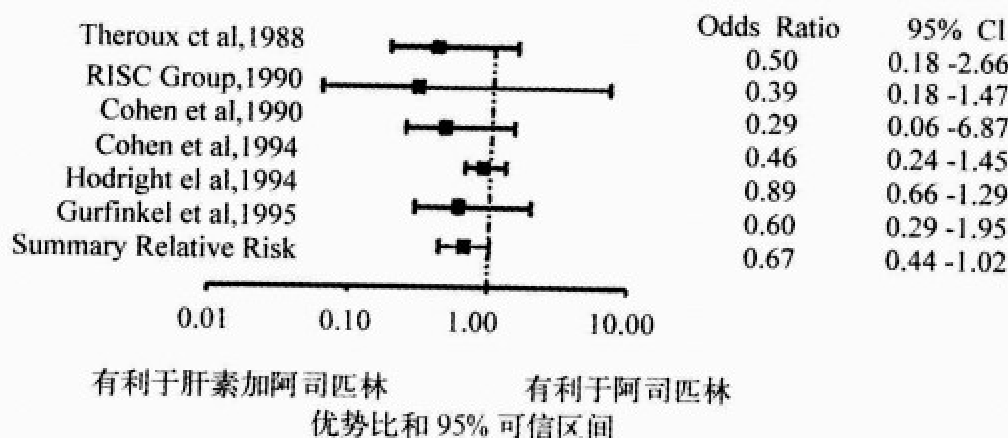


图 54-23 荟萃分析比较了肝素加阿司匹林与阿司匹林单独应用于心绞痛和非Q性波心梗的结果

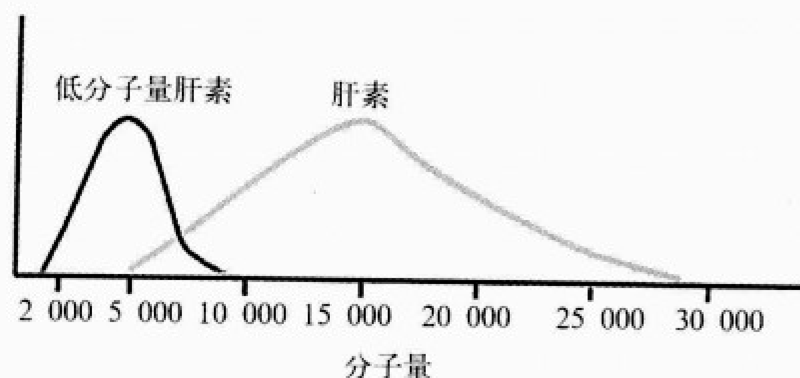


图 54-24 低分子量肝素和肝素的分子量分布

分解出的低分子肝素药物，在谢动学特性及抗凝效果上，存在一定程度的差异，因而，临床应用时不能互相替代。低分子肝素分子量 1 000～10 000Da，平均为 4 500～5 000Da。低分子肝素与标准 UFH 比较有许多优点：抗凝效果更稳定、持续时间更长，给药方法简便，无须监测凝血指标，可抑制活化血小板，与血小板活性减少有关，肝素诱导的血小板减少症发生率更低（表 54-7）。低分子肝素药理学获益在于，其与血清或细胞蛋白非特异性结合水平较 UFH 降低。低分子肝素抗凝作用的发挥，是通过与高亲和力戊多糖的肝素结合位点结合，激活抗凝血酶Ⅲ（图 52-25）。通过与激活的抗凝血酶Ⅲ直接结合，抑制凝血因子Ⅹa 的产生，抑制凝血途径中凝血酶复合物，即凝血酶、抗凝血酶Ⅲ和肝素三者复合物的形成（图 54-26）。这一过程，需要保证肝素链长度最小。仅占 1/4～1/2 大小的低分子肝素足够小以形成凝血酶复合物。低分子肝素需相对降低拮抗因子Ⅱa 的活性，以降低拮抗因子Ⅹa 的活性。因子Ⅹa 在原位血栓形成过程中的血栓前状态活动时，发挥比凝血酶更重要的作用。因此，急性冠脉综合征患者治疗中，对因子Ⅹa 的抑制是更重要的一步。

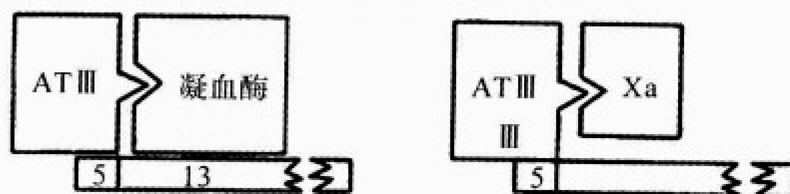


图 54-25 抑制凝血酶需要同时结合肝素，是通过与高亲和力戊多糖的肝素结合位点结合，激活抗凝血酶Ⅲ，结合凝血酶至少通过 13 个糖单位

抑制因子 Xa 需要同时结合肝素是通过与高亲和力戊多糖的肝素结合位点结合，激活抗凝血酶Ⅲ，不需要额外的 Xa 结合。5. 高亲和力戊多糖；13. 额外的糖单位

最近，美国食品药品管理委员会（FDA）批准两种低分子肝素，即依诺肝素和达肝素用于治疗不稳定心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死。其他可利用的低分子肝素有亭扎肝素、那屈肝素、阿地肝素。磺达肝素是合成的戊多糖，作为低分子肝素大家庭的新成员，近来正在临床研究中。与其他低分子肝素药理作用相似，但选择性抑制因子Ⅹa 的活性，但不抑制因子Ⅱa 的活性。两个大样本的临床研究证实，在治疗不稳定性心绞痛和非 Q 波性心肌梗死中，依诺肝素较其他 UFH 具有优越性。但目前对达肝素、那屈肝素研究的结论尚不确切（图 54-27）。

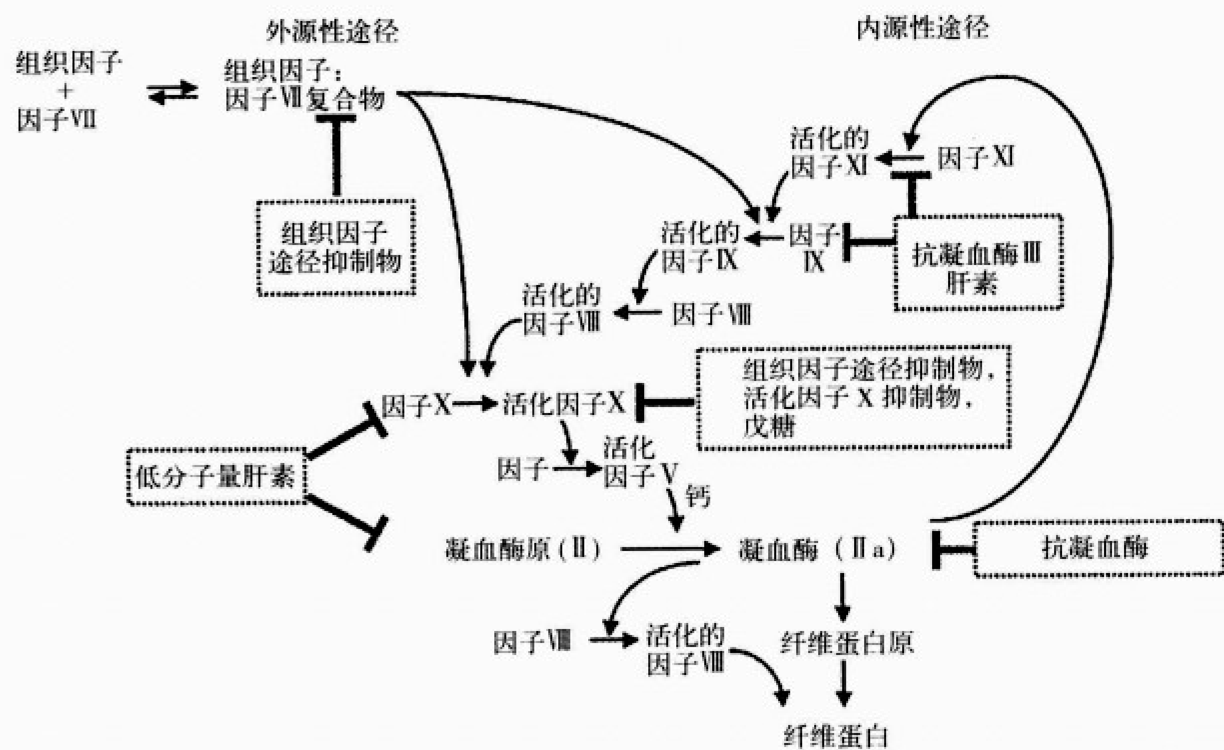


图 54-26　组织因子活化凝血抑制叠加在药物抑制位点上

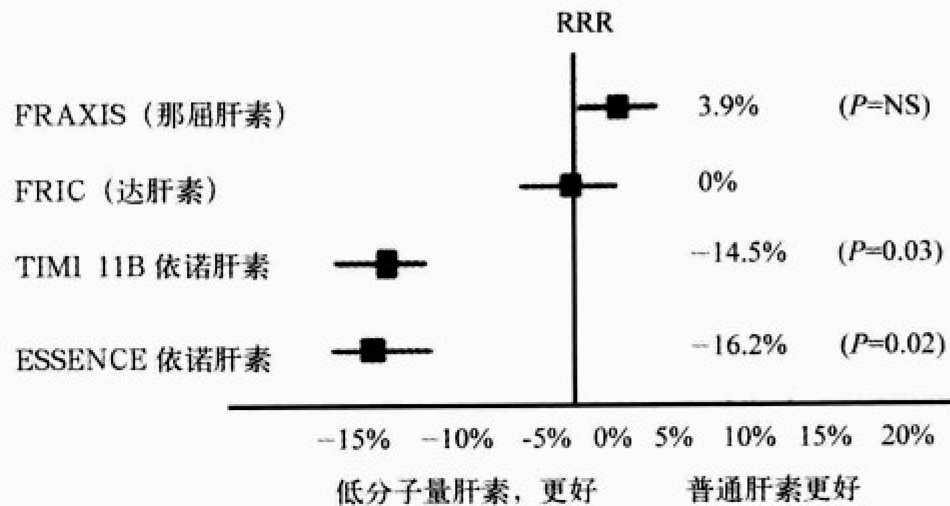


图 54-27　肝素治疗不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高性心肌梗死的荟萃统计分析

表 54-7　低分子量肝素和普通肝素的临床特点

比较	普通肝素	低分子量肝素
平均分子量(Da)	12 000～15 000	4 000～6 500
抗 Xa:抗Ⅱa 活性	1:1	2～4:1
生物利用度	很少	高
蛋白结合	HRGP,PF4	—
剂量调整	频繁,aPTT 随访	体重调节,固定
血小板抑制和相互作用	+	++
HIT 的风险	更多	更少
肾脏清除率	++	++++
给药途径(常规)	静脉给药	皮下注射
半衰期	30～60min	120～180min

aPTT. 激活的部分凝血活酶时间；HIT. 白陶土抑制试验；HRGP. 富含组氨酸的糖蛋白；PF4. 血小板因子 4

资料来源：Monrad，获得许可

(1)依诺肝素(Enoxaparin):ESSENCE(The Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study)研究，将3 171例24h内有静息性心绞痛发作、ST段下移或有明确冠心病史的患者进行随机分组:依诺肝素组(1mg/kg，每日2次)、标准UFH组(2～8d)。48h时，终点事件(死亡、心肌梗死、再发心绞痛)无差异。然而14d时，依诺肝素组终点事件下降16.2%(16.6%vs19.8%，$P=0.019$)。30d时依诺肝素组的优越性更显著:终点事件的发生率持续下降(15%，$P=0.016$);一年时随访更明显(10%，$P=0.022$)。联合终点事件在不同时间点，降低心肌梗死和再发心绞痛方面，均有显著的统计学意义。依诺肝素组，主要出血事件较对照组(6.5% vs 7.0%)无降低趋势，而小出血事件增加，主要是注射部位的瘀斑。美国对936名患者进行随机经济学评估显示，依诺肝素组与UFH组相比，30d时累计花费节省1 172美元。研究还发现，依诺肝素治疗时，因检测aPTT而略增加费用75美元。因为依诺肝素治疗组在住院期间主要费用减少了，所以节省了整体费用。与标准UFH肝素相比较，依诺肝素治疗组需要诊断性导管检查(57% vs 63%，$P=0.04$)和冠状动脉成形术(18% vs 22%，$P=0.08$)比率明显减少。因此，ESSENCE试验可观察到依诺肝素的改善预后、降低费用。

TIMI-11:TIMI-11a是一项依诺肝素治疗不稳定型心绞痛的开放性研究，为了进行TIMI-11B的Ⅲ期研究，共有630例病人入选，他们被随机分到两组，一组为1mg/kg皮下注射每日2次(这种剂量被用于静脉血栓)，另一组是1.25mg/kg皮下注射每日2次，结果显示:较高剂量组在14d时，主要出血事件增加了4.5%，而在减少缺血事件方面，两组并没有显著的差异，所以我们选择了1mg/kg的剂量。

TIMI-11B研究，入选了既往有冠心病史，在过去24h内有静息性缺血性胸痛和ST段压低或心肌酶升高的3 910例患者，这些患者在3～8d的住院治疗中，使用普通肝素或者依诺肝素，出院后被随机分到继续使用依诺肝素组，或者安慰剂组治疗43d。在第8天时发现，在依诺肝素与普通肝素比较，联合终点事件(死亡，心梗，急诊血运重建)减少14.6%($P=0.048$)。在第43天时，联合终点事件减少了12.3%($P=0.048$)。然而，在住院期间，主要的出血事件在两组并没有差异，但在院外治疗期间，依诺肝素组的出血事件与安慰剂比较有所增加(2.9% vs 1.5%，$P=0.021$)。

荟萃统计分析:ESSENCE and TIMI 11B两个资料的荟萃统计分析发现，在8d、14d、43d时，综合终点、死亡、心肌梗死死亡、心肌梗死、急诊血运重建治疗均显著的降低，然而，1年时，持续的益处只见于死亡，心梗、急诊血运重建治疗的减少(图54-28)。

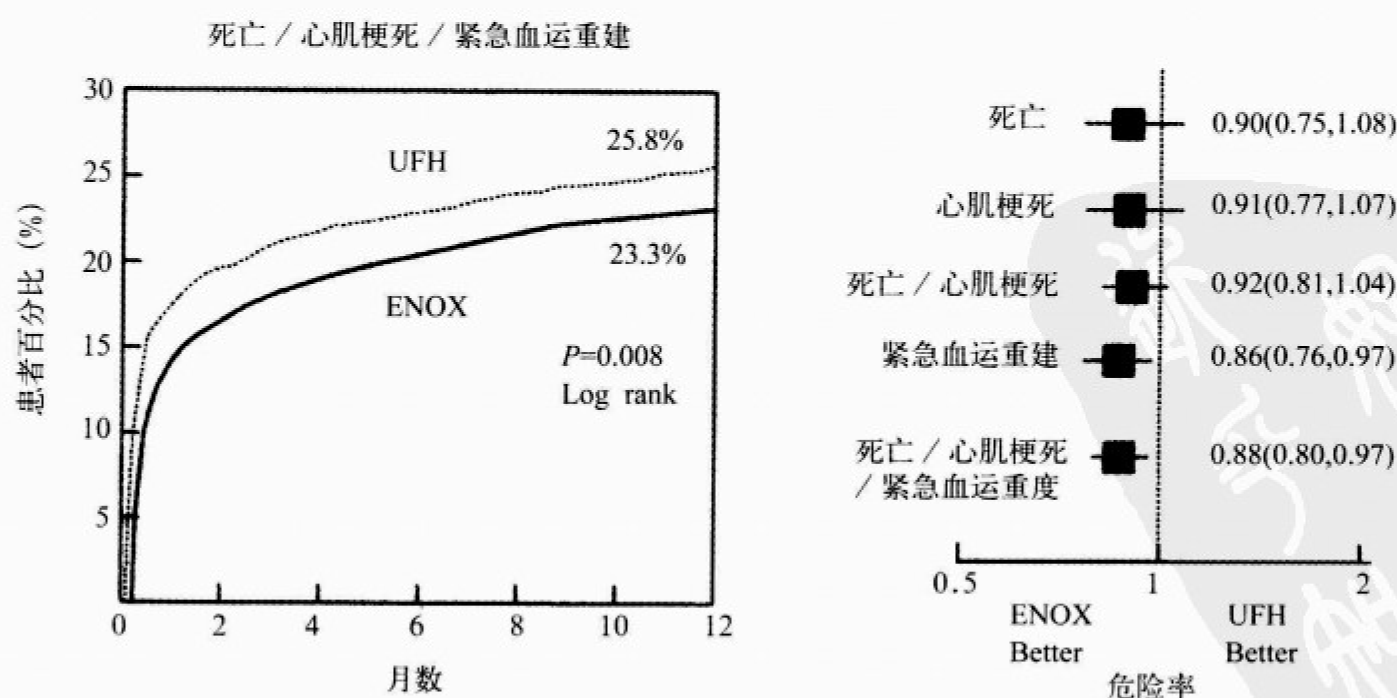


图54-28 ESSENCE和TIMI 11B两组研究随访1年的荟萃统计分析

(2)达肝素钠(Dalteparin):FRIC与FRISC。法安明(Fragmin)治疗不稳定型冠状动脉疾病研究(FRIC)和低分子量肝素(Fragmin)用于冠状动脉疾病不稳定时的试验(FRISC),都是比较达肝素钠(120U/kg,每日2次)和普通肝素治疗不稳定型心绞痛和非Q波型心肌梗死。FRIC随机入选了1 482例、FRISC入选了1 506例患者,这些患者在72h内发生胸痛和心电图提示心肌缺血。在最初的5~7d内使用达肝素钠和阿司匹林,出院后35~45d继续联合使用和单独使用阿司匹林进行比较。FRIC研究发现,在这两段治疗时间内,达肝素钠均没有显示任何益处。而FRISC研究发现,在第6天以及第40天时使用达肝素钠获益,使用达肝素钠6d时,死亡或心肌梗死的主要终点事件减少了64%,而在第40天(25% RRR,$P=0.07$)和5个月时,两组均失去了统计学差异。此外,即使在院外治疗期间,两组的主要出血事件也没有差异,淤血的发生率略增加。

(3)速避凝/那曲肝素钙(Fraxiparine/Nadroparin):速避凝在缺血性综合征的研究(FRAXIS)中,比较的是低分子肝素-那曲肝素钙和普通肝素。在入选的3 468例不稳定心绞痛或者非Q波心梗,在48h内有胸痛发作,且心电图又有特异性改变的患者。他们被随机分到普通肝素,和那曲肝素钙组(86U/kg 每日2次),使用那曲肝素钙6d或14d。14d时,各组的主要联合终点事件(死亡,心肌梗死,难治性或再发胸痛)没有统计学差异。此外,普通肝素组和6d低分子肝素组的主要出血事件并没有差异,而14d,低分子肝素组的出血事件发生率有所增加。

(4)汀肝素(Tinzaparin):依诺肝素和汀肝素钠治疗不稳定性冠脉疾病的对比研究(EVET),是在438例不稳定型心绞痛或非Q波型心肌梗死的患者,直接对比这两种低分子肝素,入选患者被随机分为汀肝素钠组(175 U/kg皮下注射,每日1次)和依诺肝素组(100U /kg皮下注射,每日2次),治疗7d,随访30d的主要联合终点事件为死亡、心肌梗死、再发心绞痛和顽固性心绞痛。研究发现,汀肝素钠组的死亡、心肌梗死、顽固性心绞痛的发生率无明显差异,而依诺肝素组的7d再发心绞痛的发生率(10.9% vs 18.8% $P=0.029$)和30d血运重建率(16.4% vs 21.6%,$P=0.019$)较低。因此。这项研究发现,汀肝素在治疗不稳定心绞痛或者非Q波型心肌梗死方面次于依诺肝素。

(5)磺达肝癸钠(Fondaparinux):PENTUA。戊糖类(Pentasaccharide)治疗不稳定性心绞痛研究(PENTUA),是一种新的合成的Xa因子抑制药-磺达肝癸钠的Ⅱ期剂量试验。入选的1 147例患者,被随机分到依诺肝素组和1/4剂量的磺达肝癸钠组,治疗5d,发现9d时,死亡、心梗和再发心肌缺血等联合终点事件的发生率在磺达肝癸钠组为37%,依诺肝素组为40%,而低剂量磺达肝癸钠事件发生率较少(30%,$P<0.05$,与其他组相比较)。低剂量磺达肝癸钠组的30d联合终点发生率也是最低(33.8% vs 依诺肝素组43.6%,38% vs 其他剂量的磺达肝癸钠)。各组出血的发生率相仿,依诺肝素和磺达肝癸钠组均没有发生主要的出血事件。

3. *直接凝血酶抑制药* 是一类在治疗ACS方面优于肝素的抗血栓药物(表54-8)。无论是普通肝素,还是低分子肝素均是通过依赖A T-Ⅲ的过程而非直接作用于凝血酶,他们存在的一个共同的缺陷,就是不能抑制血栓中的凝血酶(图54-29)。肝素可以抑制与纤维结合的凝血酶的激活,但是这种凝血酶仍具有酶的活性。通过凝血因子Ⅴ和Ⅷ对凝血酶产生正反馈效应,放大生成凝血酶,提高血栓形成。直接凝血酶抑制药优于肝素的生理和药学作用在于,它可以中和液相状态和与凝血块相结合的凝血酶,有更强的抗凝效应(因为它们不能被血浆蛋白和血小板所激活),抑制辅助因子的作用,抑制凝血酶诱导的血小板活性。

直接凝血酶的原形是水蛭素,是通过重组DNA技术从一种称为Hirudo medicinalis医用水蛭中提取出来的由65个氨基酸组成的聚合肽链。通过激活催化作用,和底物识别的两个位点与凝血酶结合,水蛭素高效、选择性、几乎不可逆地抑制凝血酶的作用(图54-30)。它的C末端与凝血酶的底物识别位点结合,这个位点能识别纤维蛋白或血小板。N末端与凝血酶的催化位点相结合。静脉注射水蛭素的血浆半衰期为60min,主要通过肾脏代谢清除。

(1)比伐卢定(Bivalirudin)是一个人工合成

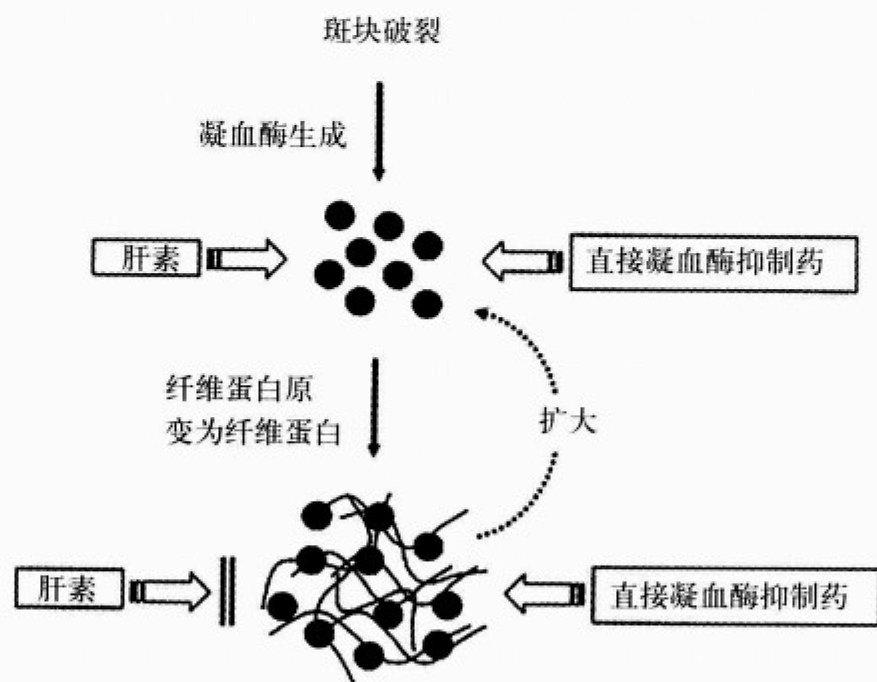


图 54-29 展现肝素的抗凝血酶活性与直接凝血酶抑制药的比较直接凝血酶抑制药与肝素均能阻断循环中的凝血酶，但直接凝血酶抑制剂只能阻断与组织结合凝血酶，依然保持组织结合凝血酶酶的活性，进一步促进血小板与凝血活性和凝血酶生成

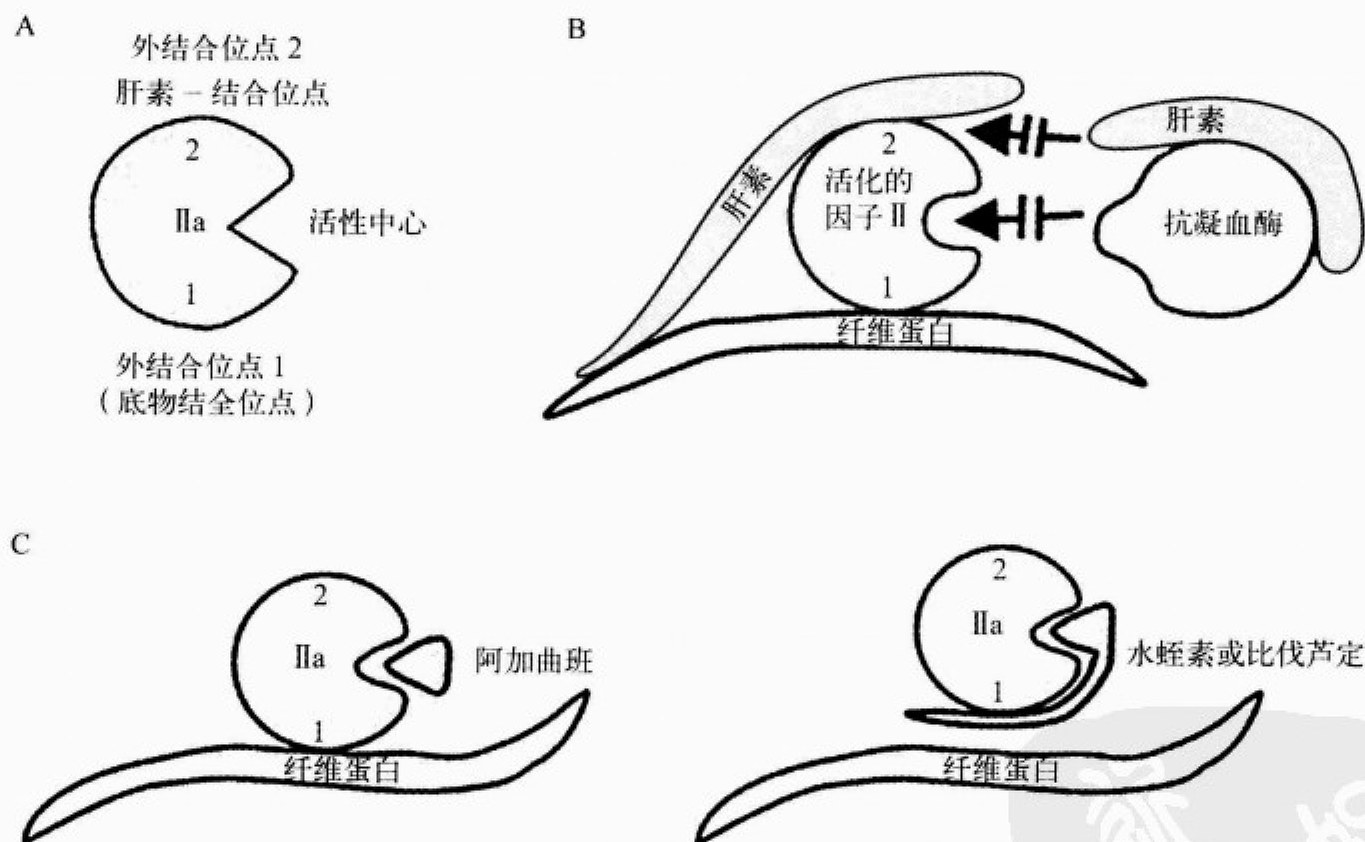


图 54-30 凝血酶（Ⅱa）、直接凝血酶抑制药相互作用

A. 凝血酶具有两个活性中心和两个正电 exosites. 当 exosite 2 与肝素结合时，exosite1 作为基板（纤维蛋白）结合部位；B. 当纤维蛋白和肝素同时与凝血酶结合时，抗凝血酶（AT）结合肝素不能结合凝血酶形成三元肝素-凝血酶复合物，表明肝素无法抑制凝块结合的凝血酶；C. 单价抑制药，如阿加曲，抑制纤维蛋白结合的凝血酶，而没有从纤维蛋白放出凝血酶，二 价抑制药，如水蛭、bivalrudin，在灭活过程中，从纤维蛋白取代凝血酶（引自：Weitz，Buller. With permission）

的20个氨基酸肽,它包含3个区域:12个氨基酸组成的羧酸末端,可与凝血酶催化位点相结合的4个氨基酸序列,以及促进位点结合的连接部分。比伐卢定(bivalirudin)和水蛭素一样,很容易与凝血酶形成复合体,阻止活性位点和底物识别位点(图54-30)。

因为清除率特别低,所以水蛭素作用时间长,作用基本不可逆。而比伐卢定(bivalirudin)因为可以被凝血酶激活部位的肽链所清除,所以半衰期只有20～25min,它的这种较短的半衰期使它减少了出血事件的发生,从而比水蛭素更安全。无论是水蛭素还是比伐卢定(bivalirudin),已经被研究用于治疗不稳定型心绞痛和非ST段抬高型心肌梗死。

表54-8 直接凝血酶抑制药与低分子肝素、普通肝素的临床特性

	普通肝素	低分子肝素	直接凝血酶抑制药
药动学			
血浆蛋白/内皮结合	是	部分	否
不被肝素酶激活	是	部分	否
生物作用			
抗凝作用	Xa=Ⅱa	Xa≫Ⅱa	Ⅱa
抗凝血酶依赖	是	是	否
无活性的凝血块结合凝血酶	否	否	是
抑制血小板功能	是(矛盾作用?)	有限	是,只有凝血酶诱导
血管通透性	增加	不增加	不增加
血小板减少症	是	很少	否
肝毒性(酶诱发)	通常	不常	否

资料来源:Eikelvboom等,获得许可

(2)水蛭素OASIS:组织评估缺血性综合征治疗方案初步研究(OASIS),入选了909例不稳定心绞痛或者非ST段抬高型心梗患者,他们被随机分到了普通肝素组,或者两组不同剂量的水蛭素组,随访观察7d的心血管原因死亡、心肌梗死和顽固性胸痛事件。普通肝素组的联合终点事件发生率为6.5%,低剂量的水蛭素组为4.4%,而中等剂量的水蛭素组仅为3.0%(P=0.267低剂量组和P=0.047中等剂量组)。

OASIS-2研究随机抽取10 000患者接受中等剂量的水蛭素,观察7d时的死亡率或心肌梗死发生率。结果表明使用水蛭素无明显受益(3.6% vs 4.2%,P=0.077);但若将难治性心绞痛的患者计入,结果显示出明显优势(6.7% vs 5.6%,P>0.125),然而,出血发生率也明显升高(1.2% vs 0.7%,P=0.01)。

GUSTO ⅡB:GUSTO Ⅱb试验从12 142名非ST段抬高性心梗患者中,抽取8 011名来研究。在30d时,使用水蛭素组和使用UFH组比较,死亡和心肌梗死发生率无差别(8.3% vs 9.0%,P=0.22),但这些患者中出血发生率明显升高。OASIS研究者综合分析使用水蛭素组和使用UFH组(未联合应用降纤酶)的患者,发现前者可使72h的心血管事件相对危险度降低28%(P=0.000 2),7d的相对危险度降低17%(P=0.004),35d降低10%(P=0.057)(图54-31)。

(3)比伐卢定(Bivalirudin):因为预期到没有足够的证据表明比伐卢定更优于UFH,申办者考虑到研究经费无法保证,并终止了该药的临床研究和试验,阻碍了该药的进一步临床发展。

TIMI-7是水蛭肽剂量研究的Ⅱ期试验,收集410例不稳定心绞痛患者,随机分到阿司匹林组(325mg/d)和比伐卢定四种剂量组(治疗72h),显示各组之间的"不良结果"(包括死亡、心梗、快速临床衰竭和再缺血)无明显差别。比伐卢定的

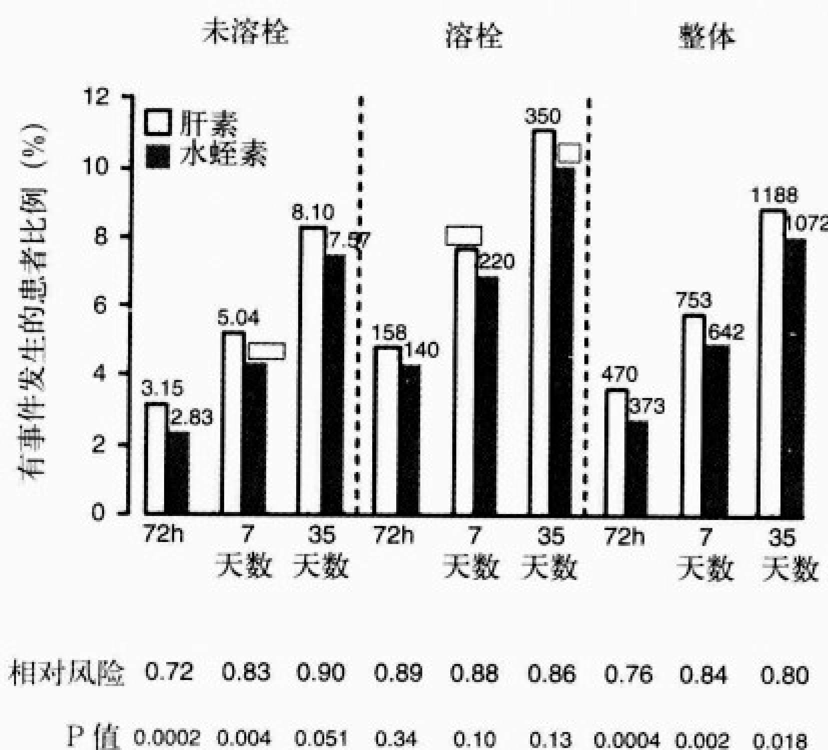


图 54-31 肝素与水蛭素治疗急性冠脉综合征荟萃分析

引自：the OASIS Investigators. With permission

最低剂量组的死亡或心梗发生率明显高于其他三种较高剂量组；仅 0.5% 的患者发生明显的出血。

TIMI-8 试验是Ⅲ期试验，观察在非 ST 段抬高心肌梗死患者，比较静注比伐卢定 72h 和肝素的作用，由于经济原因，仅入组 133 例患者即停止了(原定 5 320 例)，当时估计到使用比伐卢定，会使 14d 死亡和心肌梗死发生率明显下降(2.9% vs 9.2%)。

回顾分析比伐卢定六项随机试验，入选了 5 674例不稳定心绞痛、非 ST 段抬高心肌梗死或行 PCI 术的患者，结果表明比伐卢定组的 30d 和 50d 的死亡和再梗死发生率明显减少(OR 0.73，95%CI 0.57～0.95，$P=0.02$)，或者是说每1 000 名使用比伐卢定的患者，会少发生 14 例不良事件。同时出血发生率也明显减少(OR 0.41，95% CI 0.32～0.52，$P\leqslant 0.001$，或每 1 000 名使用比伐卢定的患者会减少 58 例出血事件)。

(4)单价的直接凝血酶抑制因子：目前几种合成单价的直接凝血酶抑制因子，正在进行 1 期和 2 期的临床研究，这些制剂只阻断凝血酶的活性位点，半衰期较短，对与纤维蛋白原结合的凝血酶抑制作用强于二价抑制剂，它们在将来治疗和药物应用具有潜在的优势，但现在还未正式用于 ACS 治疗。

仅有两种单价的直接凝血酶抑制因子，被研究用于不稳定心绞痛和非 ST 段抬高心梗患者，432 名不稳定心绞痛患者，分别使用 5 种剂量的依非加群(efegatran)，根据心电监护提示缺血表现，临床死亡、心肌梗死、再发心绞痛的出现以及冠脉再形成术中观察，其与 UFH 比较，没有显示出明显的优势。凝血酶抑制因子在心肌缺血研究中，有关依非加群的最大剂量范围研究(TRIM，)包含 1 209 例不稳定心绞痛和无 Q 波心肌梗死患者。他们随机分配为接受三种剂量的伊诺加群和 UFH，治疗 3d，结果表明 30d 时未显示益处，事实上在第 3 天和第 7 天时 UFH 更为有益。

(5)荟萃分析：为更好的评价比较在 ACS 中使用直接凝血酶抑制因子与 UFH 的临床益处，判断早期干预的益处可否长期持续，以及确定额外的出血是否抵消它的优点，直接凝血酶抑制药合作组进行了有关直接凝血酶抑制因子的主要随机试验的荟萃研究。此次荟萃分析研究，包含了 11 个随机试验，近 36 000 名，ST 段和非 ST 段抬高心肌梗死患者，以及接受二价的和单价的抑制因子治疗的 PCI 术患者。结果表明，药物治疗结束时，使用直接凝血酶抑制因子组的死亡率明显减少，达 15%(4.3% vs 5.1%)，30d 时减少 9%(7.4% vs 8.2%)。在非 ST 段抬高 ACS 的亚组研究中发现，死亡或心肌梗死发生率明显减少 20%(3.7% vs4.6%；OR0.80，95% CI0.70～0.92)，心肌梗死的发生率减少 18%，有显著意义，死亡率减少 18%，无显著意义。30d 死亡率或心肌梗死发生率减少 10%，仍具有统计学意义(7.3% vs 8.1%；OR 0.90，95% CI 0.81～0.99)(表 54-9)，但在个体死亡率或心肌梗死发生率仅仅减少 9%，无统计学意义。单独分析水蛭素、比伐卢定和单价抑制因子可发现，水蛭素和比伐卢定与 UFH 比较，降低死亡或心肌梗死发生率相近，但使用单价抑制因子死亡或心肌梗死发生率却略微增高。使用凝血酶抑制因子较 UFH 可明显减少出血发生率达 25%，单独观察出血发生率，比伐卢定和单价抑制因子的出血发生率较低，而水蛭素的出血发生率高于 UFH(OR 1.28，95% CI 1.06～1.55)。

表 54-9 有或无 ST 抬高的急性冠脉综合征患者，用直接凝血酶抑制因子与肝素治疗，30d 的结果比较

结果	DTI(n= 15 866)	肝素(n=14 651)	OR(95% CI)
死亡或心肌梗死			
ACS	1 288(8.1%)	1 285(8.8%)	0.92(0.85～1.00)
ACS 伴 ST 段抬高	506(9.8%)	489(10.2%)	0.96(0.84～1.10)
ACS 不伴 ST 段抬高	782(7.3%)	796(8.1%)	0.90(0.81～0.99)
死亡			
ACS	672(4.2%)	629(4.3%)	0.99(0.88～1.10)
ACS 伴 ST 段抬高	317(6.2%)	271(5.6%)	1.10(0.93～1.30)
ACS 不伴 ST 段抬高	355(3.3%)	358(3.6%)	0.91(0.78～1.05)
心肌梗死			
ACS	771(4.9%)	800(5.5%)	0.88(0.80～0.98)
ACS 伴 ST 段抬高	228(4.4%)	254(5.3%)	0.83(0.69～1.00)
ACS 不伴 ST 段抬高	543(5.1%)	546(5.5%)	0.91(0.81～1.03)

ACS. 急性冠脉综合征；CI. 可信区间；DTI. 直接凝血酶抑制剂；MI. 心肌梗死；OR. odds ratio

资料来源：来自 Eikelboom 等，获得许可

(二)总结/推荐

目前有关治疗不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死的 ACC/AHA 和 ACCP 指南表明，皮下注射低分子肝素(LMWH)或静脉注射 UFH 加抗血小板治疗为 I 类推荐(表 54-10)。因 ESSENCE 和 TIMI 11B 试验的确实结果，ACC/AHA 指南表明，Ⅱa 类推荐对肾功能不全的患者，伊诺肝素优于 UFH，除非 24 h 内行 CABG。现有数据支持，LMWH 和 GP Ⅱb/Ⅲa 抑制药的安全性和有效性，以及 LMWH 用于 PCI 的安全性和有效性，而以往 PCI 是限制 LMWH 使用的。因为使用方便和临床疗效佳，LMWH 应当取代 UFH 治疗不稳定心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死。

当前，虽然直接凝血酶抑制因子更为有效，但其出血的风险也随之增加；因此，这类制剂尚未被治疗指南所推荐。现在有关直接凝血酶抑制因子的确实临床数据，仅限于导管室内，尚不明确在导管室外直接凝血酶抑制因子是否仍能被证实优于 LMWHs。

表 54-10 ACC/AHA 对不稳定型心绞痛和非 Q 波心肌梗死抗凝治疗的指南

Ⅰ类
皮下注射低分子肝素，或静脉注射普通肝素抗凝，应当与阿司匹林和氯吡格雷抗血小板联合治疗(证据 A)(1)
Ⅱa 类
如果没有肾功能不全，24h 内不行冠状动脉旁路移植术，UA/NSTEMI 患者抗凝治疗选择依诺肝素优于普通肝素(证据 A)(1)

(1)新的指征，没有包括 2000 年治疗指南

(2)资料来源：来自 Braunwald，获得许可

(三)ST 段抬高型心肌梗死

1. *抗凝治疗和纤溶治疗作为首要策略*

(1)普通肝素(unfractionated heparin)：尽管多个试验研究了肝素联合应用溶栓治疗，但其作用和剂量仍有争论。总的来说，在未常规服用阿司匹林的患者中，使用肝素更为有益。然而溶栓治疗是否加用阿司匹林已经不再有讨论的意义，当前的问题是溶栓的过程中，在阿司匹林的基础上是否应当加用肝素，如果需要使用肝素，将如何使用。

ISIS-2 试验旨在研究阿司匹林和溶栓治疗在ST段抬高型心肌梗死中的作用。其方案未强制使用，近2/3的患者在使用阿司匹林和链激酶的基础上加用某种形式的肝素，结果显示5周的死亡率非肝素组为9.8%，皮下使用肝素组为7.6%，静脉使用肝素组为6.4%。

(2)皮下注射肝素：大规模的GISSI-2/国际t-PA与链激酶死亡率的对比试验，纳入20 891名患者，ISIS-3试验则有41 299名患者，它们旨在明确皮下注射肝素联合应用溶栓治疗，在急性ST段抬高性心肌梗死中的作用。在GISSI-2试验中，患者被随机分到链激酶组和t-PA组，以及分为常规治疗组和抗凝治疗的12 h内使用肝素组。所有患者接收阿司匹林和阿替洛尔治疗，结果显示，链激酶联合应用皮下注射肝素和单用链激酶，对减少死亡率无明显统计学意义(7.9% vs 9.2%)(7.3% vs 8.1%;OR0.90,95% CI 0.81～0.99)。t-PA组，使用和不使用肝素死亡率相似。在ISIS-3试验中，患者随机分到链激酶组、t-PA组、或阿尼普酶(Anistreplase)，一半的患者在溶栓治疗开始的4h内给予皮下注射肝素，所有患者接受阿司匹林治疗。35d时，接收肝素和纤溶治疗与未用肝素治疗组的死亡率无明显差别(10.3% vs 10.6%)。与对照组相比较，使用肝素组，在肝素治疗期间，院内再梗死率轻度下降(2.29% vs 2.81%，$P<0.01$)。但这种早期获益到35d时就消失了。

在这些大规模试验中发现，皮下注射肝素会明显增加出血率。在GISSI-2/国际研究中，肝素治疗使出血相对风险增加1.79(1.0% vs 0.5%；95% CI 1.31～2.45)。但是颅内出血却没有相应增加(0.3% vs 0.4%)。在ISIS-3试验中，肝素所引起出血较对照组也稍稍增加(0.2%的患者中:1.0% vs 0.8%，$P<0.01$)，颅内出血也轻度增加(0.056% vs 0.4%，$P<0.05$)。

根据GISSI-2和ISIS-3的综合分析表明:35d的死亡率未用肝素组10.6%，使用肝素组10.2%(ISIS-3)。使用肝素无明显获益，被归咎于肝素制剂未达标准，故抗凝作用不够。这些试验中所用的剂量相对保守;皮下注射途径使治疗效果延迟，并且给药时间相对较晚(ISIS-3中4h，GISSI-2/国际研究中12h)。

(3)静脉注射肝素：在急性ST段抬高性心肌梗死中，肝素是继t-PA后减少再闭塞的一种重要的辅助制剂。4个应用血管造影研究梗死相关血管开放试验，旨在评价肝素是否能促进血管开通。90min的血管开通率没有明显差别，然而，随机使用静脉肝素组的18 h至5d血管开通率高。由于早期无差别，认为肝素的作用很可能是减少再闭塞。所有使用新型制t-PA的临床试验中均使用了肝素。继链激酶、阿尼普酶后，肝素的作用还不明确。一项关于APSAC的研究发现，使用肝素联合应用阿司匹林和单使用阿司匹林对冠脉开放的作用无明显差别。

开通闭塞冠状动脉的全球性战略(GUSTO)-1试验，主要解决有关皮下注射肝素、静脉注射肝素和是否联合应用纤溶治疗的问题。GUSTO-1试验，纳入41 021名患者，其中20 251名被随机分到链激酶加阿司匹林组和皮下肝素组(纤溶治疗开始的4 h内使用12 500U，1日2次)或静脉肝素组(立即5 000U后再以1 000U/h持续)。在90min和24h的开通率两组相似，但在5～7d时的开通率，静脉肝素组明显高于皮下肝素组(84% vs 72%，$P=0.04$)。然而，30d的死亡和致残性卒中发生率无明显差别，皮下肝素组为7.2%和0.5%，静脉肝素组为7.4%和0.5%($P=NS$)。但须注意的是当皮下注射肝素组，再次出现心肌缺血时，同时接受了静脉肝素治疗。共10 396名患者接受t-PA加阿司匹林，和静脉肝素治疗，30d的死亡率和卒中致残率分别为6.3%和0.6%。GUSTO-1试验未发现严重的和危及生命的出血(链激酶联合应用皮下肝素组为0.3%，链激酶联合应用静脉肝素组为0.5%，t-PA组为0.4%)。该项研究表明在同时使用链激酶和阿司匹林的前提下，静脉肝素不优于皮下肝素，甚至静脉使用肝素有增加出血的风险。

(4)荟萃分析：两项回顾分析，旨在从大量研究中分析数据以明确，在予以纤溶治疗急性心肌梗死中肝素的作用，因为阿司匹林的价值是明确的，而肝素则不然(表54-11)。Mahaffey等总结六项关于纤溶治疗(链激酶、t-PA和APSAC)的随机试验，包括1 735名患者，随机使用静脉肝素组和对照组。他们发现，住院期间的死亡率无明显差别，肝素组5.1%，对照组5.6%(OR 0.91,

95% CI 0.59～1.39)；在使用链激酶和 t-PA 两组间(加或不加用阿司匹林)也无明显差别。静脉使用肝素组未见再次梗死或再出血减少，但颅内出血的风险有增加的趋势，且总的出血明显增加(OR 1.55,95% CI 1.21～1.98)。由于这些相反的结果，及 1 000 名患者中死亡数仅减少 5 名，作者最终认为，没有足够的数据支持静脉应用肝素的作用，抑或改变现有的治疗指南。Collins 等回顾分析了 26 项关于肝素和对照组的研究数据，大多数来自 GISSI-2 和 ISIS-3 试验。他们发现未使用阿司匹林的情况下，肝素使死亡发生率减少 25%(95% CI 0.10～0.38，P=0.002)，加用阿司匹林时，死亡率仅减少 6%(95% CI 0～0.1，P=0.03)。皮下注射肝素组和静脉使用肝素组未见差别，同样也没发现卒中和出血发生率的增加。这些作者得出结论，当前试验的证据，尚不能确定将肝素常规地加入阿司匹林和纤溶治疗中。

GUSTO I 研究分析了近 30 000 名患者，发现 aPTT 与接受纤溶治疗(t-PA)，链激酶和静脉肝素治疗出现的临床结果有联系。12 h 时，aPTT 控制在 50～70s 时，30d 的死亡率、卒中和出血发生率最低；aPTT 超过 70s 时，死亡、卒中、出血、再梗死的发生率也随之增加(图 54-32)。

表 54-11 肝素合并或不合并阿司匹林，在 26 个冠状动脉溶栓随机试验显示，阿司匹林加肝素联合辅助溶栓治疗的优势[1]

变量	无阿司匹林 (n=5 459)	P 值	阿司匹林 (n=68 090)	P 值
死亡	35	0.002	5	0.03
再梗死	15	0.08	3	0.04
卒中	10	0.01	1	0.01
主要出血	超过 10	0.01	超过 3	<0.001

(1)数据表示每 1 000 人减少的数值

(2)资料来源：来自 Hirsh 等，获得许可

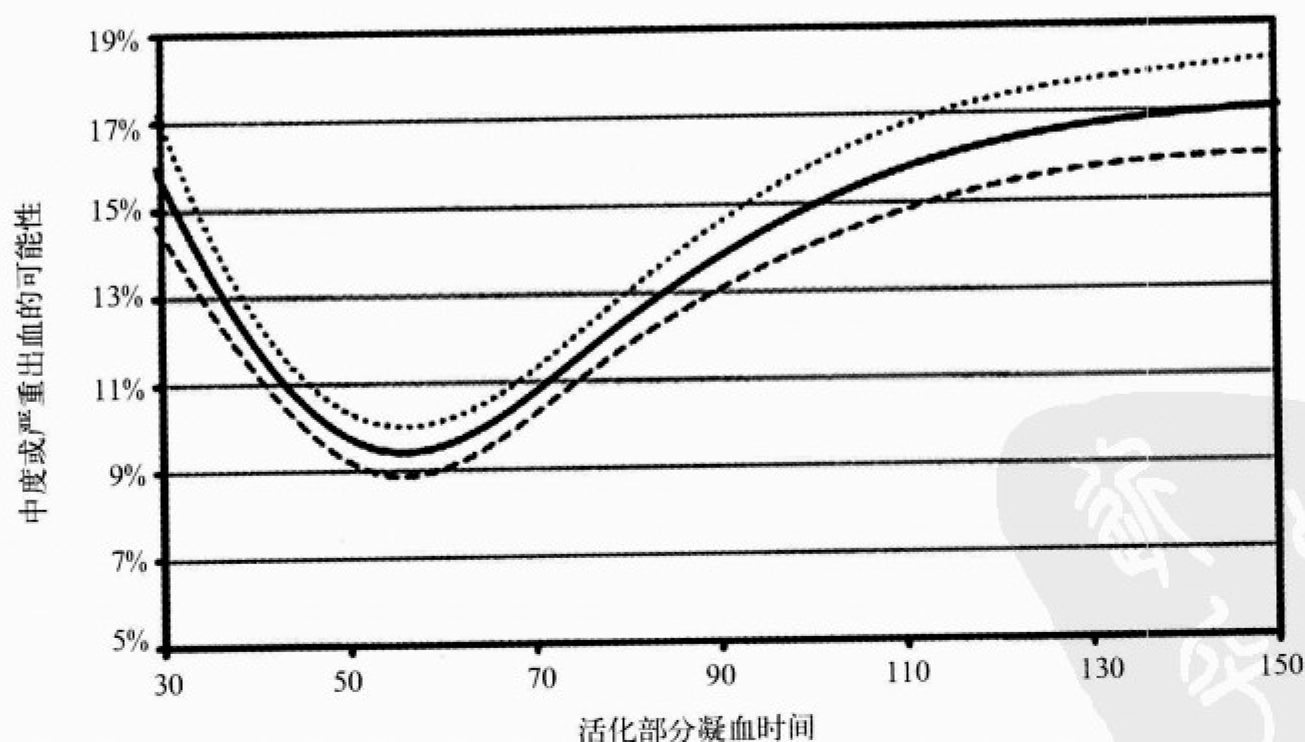


图 54-32 GUSTO I 研究，活化部分凝血时间与出血概率在 24h 的 95%的可信区

引自：格兰杰内皮等．许可

(5)低分子量肝素:低分子量肝素(LMWH)最近才被研究用于溶栓治疗和与阿司匹林合用。由于LMWH能更好地抑制凝血酶,给药方便,抗凝效果更明显以及无须监测aPTT,LMWH可能在溶栓治疗中优于UFH。依诺肝素(Enoxaparin)是目前惟一有大型临床试验阳性数据支持的低分子肝素,而达能肝素(dalteparin)也开始在一些较小的临床试验中积累数据。

(6)依诺肝素:PATENCY是肝素和阿司匹林再灌注治疗的第二个研究(HART Ⅱ),是最早的冠脉开通的临床研究,包括400例接受溶栓治疗的患者,随机分配入依诺肝素组,和普通肝素(UFH)组。研究发现,依诺肝素总体上并不优于UFH,只在90min时的开通率(80.1% vs 75.1%)和5~7d的再阻塞率(5.9% vs 9.8%)有优于UFH的趋势。未见出血增多。

AMI-SK试验,研究了依诺肝素结合链激酶在496例ST段抬高心肌梗死患者中的治疗。依诺肝素治疗提高了8d时TIMI血流3级(70% vs 58% $P=0.01$),使180min的ST段回落更明显和使30d的死亡、再梗死和再发缺血的联合终点降低更明显(13 vs 21% $P=0.03$)。

依诺肝素加TNK-t-PA联合应用或者不联合应用糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体抑制药作为ST段抬高心肌梗死的再灌注治疗策略(ENTIRE)-TIMI 23试验,评估了在全量替奈普酶和半量替奈普酶+阿昔单抗方案中依诺肝素和普通肝素的作用。在入选的483例患者中,两组60min的TIMI 3级血流是类似的(51% vs 50%),但依诺肝素组的30d死亡率和心肌梗死发生率要明显低于UFH组(10.7% vs 5.0%,$P=0.012$),并且依诺肝素组的主要出血事件不增多(5.2% vs 3.8%)。

在一项小型ST抬高心肌梗死溶栓治疗的试验中,300例患者,被随机分配入依诺肝素组和普通肝素组,共治疗4d。90d死亡率,再次心肌梗死和不稳定型心绞痛的复合终点绝对下降了约10%(36.4% vs 25.5%,$P=0.04$),主要出血事件没有显著增多。4~6d肝素组的再梗死率为6.6%,而依诺肝素组的再梗死率为2.2%,提示依诺肝素能减少临床事件的反弹($P=0.05$)。

临床研究:新溶栓方案安全性和有效性评估(ASSENT)-3试验,包含了第一个比较依诺肝素和普通肝素在初发症状6h内,接受替奈普酶和阿司匹林治疗的心肌梗死患者中的作用。2 000多例患者随机分配入组,随访30d时的死亡,院内再心梗和院内难治性心肌缺血的复合主要终点和安全性终点。研究发现,依诺肝素组相对危险性显著下降了26%(95% CI 0.13~0.37,$P=0.000\ 2$),主要是由于再心梗,难治性缺血的减少。有效性和安全性的联合终点也显著性的减少(19% $P=0.008\ 1$),同时依诺肝素组的主要出血事件较普通肝素组多(3.0% vs 2.2%,$P=0.000\ 5$)。有趣的是,依诺肝素组有效性和安全性联合终点的相对危险下降率要优于半量替奈普酶+阿昔单抗(19% vs 16%)。

(7)达能肝素:三项小型的初步研究评估过达能肝素,但结论不明确。第一个最大的研究是法安明(Fragmin)对急性心肌梗死的试验(FRAMI),766例接受链激酶治疗的ST段抬高心肌梗死患者,随机分配到达能肝素治疗组和对照组。尽管试验的一级终点为血栓形成事件和动脉栓塞,而非冠心病事件,二次分析显示,两组在再心梗和死亡率上无显著统计学差异。安全性评估显示,达能肝素组的主要出血事件(2.9% vs 0.3%,$P=0.006$)和小出血事件(14.8% vs 1.8%,$P<0.001$)较对照组为多。急性冠脉综合征的生化指标研究(BIOMACSⅡ)中,101例链激酶治疗的患者,随机分配接受两个剂量的达能肝素治疗组和安慰剂组,通过24h ST段监测,各组在改善TIMI血流3级和缺血事件上无显著性差异。最后ASSENT-PLUS研究中,434例接受瑞替普酶治疗的患者,随机接受达能肝素和UFH辅助治疗。4~7d时TIMI3级血流在达能肝素组有改善的趋势,不伴有出血事件的增多。而且达能肝素较UFH显著减少再心梗的发生率。

(8)磺达肝癸钠(Fondaparinux):PENTALYSE。评估合成的戊多糖Xa因子抑制剂磺达肝癸钠临床试验-PENTALYSE,在333例接受阿替普酶治疗的ST段抬高心肌梗死的二期开通临床试验中进行。患者随机分为普通肝素治疗48~72h,低、中、高剂量磺达肝癸钠治疗5~7d。研究显示,各组90min时TIMI血流分级相似(64% vs 68%,$P=NS$)。而5~7d时的冠脉开通率有改善趋势(0.9% vs 7.0%,$P=0.065$)。磺达肝

癸钠组30d时的血管重建率要低于普通肝素组(39% vs 51%, P=0.054)。ICH和血流灌注则无明显差异。

2. 直接凝血酶抑制药

(1)水蛭素:早期的多剂量试验性研究,如TIMI-5(水蛭素和t-PA)和TIMI 6(水蛭素和链激酶),均显示出,血管造影结果改善和副作用低,试验充满希望。

TIMI-9a和GUSTO-Ⅱa两项试验,设计用研究水蛭素在ST段抬高心肌梗死患者溶栓中的作用。试验均使用了大剂量的水蛭素(依据TIMI-5的资料)和大剂量的肝素给药方案。结果是两组的颅内出血明显增加,导致两项试验均被试验数据和安全监测委员会提早终止。两项试验均被重新设计为低剂量水蛭素和肝素的TIMI-9b和GUSTO Ⅱb。TIMI-9b研究包括了3 002例患者,而GUSTO-Ⅱb试验在12 000例患者中登记了4 131例患者,在症状发作后的12h内接受t-PA或者链激酶治疗,并随机接受水蛭素和肝素治疗。30d一级终点(死亡,再发心肌梗死,充血性心力衰竭和心源性休克)在TIMI-9b中,肝素组为11.9%,水蛭素组为12.9%(P=NS);在GUSTO-Ⅱb中,一级终点(死亡和心肌梗死):肝素组为11.3%,水蛭素组为9.9%(P=0.13)。两组主要出血事件发生率无显著性差异。

水蛭素最近也在进行更小规模的水蛭素溶栓改进试验(HIT)。HIT-Ⅰ和HIT-Ⅱ为多剂量血管开通研究,确立了水蛭素在约200名患者中的有效性和安全性。HIT-Ⅲ与TIMI-9a和GUSTO Ⅱa相类似,因为其较高的颅内出血发生率仅登记了30例患者时就被终止(计划登记7 000例患者)。最后,HIT-4研究了1 208例症状发作6h内接受链激酶治疗的患者,发现各组30d的死亡、卒中、心肌梗死和其他并发症无显著性差异。

(2)比伐卢定:早期的比伐卢定结合链激酶和肝素治疗急性ST段抬高型心肌梗死患者的开通试验由Theroux等实行。68例患者随机接受两个剂量的比伐卢定或者普通肝素,在90min和120min时评估TIMI血流。发现与肝素相比较,比伐卢定在这两个时间点均改善TIMI血流分级。低剂量比伐卢定组,比高剂量组具有更高的开通率。

水蛭肽早期再灌注/闭塞试验(HERO),是一项ST段抬高心肌梗死经链激酶溶栓治疗后患者,使用比伐卢定的剂量范围的最初研究。总共412名患者随机分配接受低分子肝素或者两个剂量的比伐卢定治疗。比伐卢定治疗的患者再通率更高,肝素治疗组达TIMI血流3级为35%(95% CI,0.28~0.44)。低剂量比伐卢定治疗组为46%(95%CI,0.38~0.55),高剂量比伐卢定组为48%(95%CI,0.40~0.57)(肝素vs比伐卢定,P=0.023,肝素vs高剂量比伐卢定,P=0.03)。这些结果引发了更大规模的HERO-2试验。试验包含了17 073名ST段抬高型心肌梗死患者,初发症状6h以内,链激酶溶栓治疗后随机分入普通肝素组,或者比伐卢定组。30d死亡率在比伐卢定组为10.8%,肝素组为10.9%(P=NS)。但试验的二级终点,96h的再梗死率,比伐卢定组要少于肝素组(1.6% vs 2.3%,P=0.001),有显著统计学意义。主要出血事件两组相似,但比伐卢定组小的出血率高。

(3)荟萃分析:OASIS调查者进行的一项汇总分析显示,纤溶治疗结合水蛭素与肝素,对比研究72h,7d和35d的相关危险因素的下降,没有显著性差异,分别为11%和12%(P=NS)(见图54-31)。直接血栓抑制剂试验协作组,进行了一项有关直接血栓抑制剂的主要随机试验的荟萃分析,共包含了11项随机试验和近36 000例患者。总而言之,直接血栓抑制药可显著降低治疗结束时和30d死亡和心肌梗死的风险。在ST段抬高急性冠脉综合征亚组,治疗结束时,死亡和心肌梗死联合终点下降了9%,无显著统计学意义(6.3% vs 6.9%,OR 0.91,95% CI 0.77~1.06),但心肌梗死下降了25%(OR 0.75,95% CI 0.59~0.94),有显著统计学意义;死亡率上升了7%(OR 1.07,95% CI 0.88~1.31),却无统计学意义。30d的联合终点率,尽管有类似既往试验的趋势,但无显著统计学差异(见表54-9)。

(4)单价抑制剂:阿加曲班是一个合成的非肽类精氨酸衍生物,已经完成了数项剂量相关的初步冠脉开通试验。在ARGAMI研究中,总共162例阿替普酶治疗的ST段抬高心肌梗死患者,随机分入阿加曲班组和UFH组,结果显示,它们具有相同的有效性和安全性。Novastan和tPA对

心肌梗死的治疗(MINT)研究中,共125例经t-PA治疗的患者随机分为阿加曲班组和UFH组;高剂量阿加曲班组显示了较高的3级TIMI血流率(57.1% vs 20%,P=0.03),但主要出血事件,和联合的临床终点下降率无统计学显著差异。依非加群,另一个合成的精氨酸衍生物,也在两项小的研究中被评估过。ESCALAT试验是一项剂量相关的冠脉再通试验,分析比较了245例依非加群+链激酶和UFH+t-PA。依非加群在TIMI血流,临床终点和安全性上均无明显改善。提高心肌梗死再灌注的进展(PRIME)试验,也评估了336例使用阿替普酶治疗ST段抬高MI患者,也未发现依非加群比UFH有明显的益处。

(四)结论/推荐

最近的ACC/AHA指南推荐,在急性心肌梗死使用纤溶再灌注治疗时,合并使用肝素应根据纤溶剂(Ⅱa类和Ⅱb类)为选择性或者非选择性而不同(表54-12)。对于选择性纤溶剂如t-PA,推荐使用肝素的方法是:首次静脉快速输注(不可以静脉推注)肝素60U/kg,然后以12U/(kg·h)维持[对于体重>70kg的患者,最大静脉快速输注剂量是4 000U,维持剂量是1 000U/(kg·h)],调整至维持aPTT在50~70s,持续48h,血栓栓塞的高危患者可延长治疗时间。对于非选择性溶栓药如链激酶在体循环栓塞高危的患者,推荐静脉使用肝素调节并维持aPTT在50~70s。溶栓治疗后6h内不使用肝素,待aPTT下降至<70s时再开始使用肝素。对于非高危患者,推荐皮下注射肝素7 500~12 500U每日2次直至患者不卧床为止。ACCP也推荐在使用t-PA,TNK-t-PA的患者静脉使用UFH 48h,而接受链激酶的患者,只需皮下注射UFH,除非处于体循环栓塞及静脉血栓栓塞的高度危险中。

表54-12 ACC/AHA关于肝素在ST段抬高型心肌梗死患者溶栓治疗中的应用指南

Ⅰ类
进行经皮或者外科血管重建术的患者
Ⅱa类
1. 进行再灌注患者使用阿替普酶静脉滴注。注释:推荐的剂量是阿替普酶首次静脉快速滴注的注射量为60U/kg,然后以12 U/(kg·h)的起始剂量维持[对于体重>70kg的患者,最大快速滴注剂量是4 000U,维持剂量是1 000U/(kg·h)],调整至维持aPTT在正常的1.5~2倍,持续48h。对于系统或者静脉栓塞的高危患者,应该考虑肝素维持48h以上
2. 非ST段抬高患者,静脉使用肝素或者皮下使用低分子肝素
3. 对所有非溶栓患者,皮下使用肝素(如7 500U每日2次)或者低分子肝素(如依诺肝素1mg/kg每日2次)。有高危体循环栓塞的患者(大面积或者前壁MI,房颤,既往栓塞或者已知左心室血栓),推荐静脉使用肝素
4. 非选择性溶栓药物(链激酶,anistreplase,尿激酶)治疗的体循环栓塞高危患者(大面积或者前壁MI,房颤,既往栓塞或者已知左心室血栓),静脉使用肝素。注释:推荐6h内不用肝素,6h后检测aPTT。当aPTT下降到2倍对照时,开始使用肝素,维持aPTT在1.5~2倍对照(起始剂量1 000U/h)。48h后改为皮下注射肝素,低分子肝素、或者单独使用阿司匹林
Ⅱb类
非选择性溶栓药物治疗的非高危患者,皮下使用肝素75 000~12 500U 1天2次至完全ambulatory
Ⅲ类
非体循环栓塞高危患者,使用非选择性溶栓药物治疗,6h以内常规使用肝素

尽管仍处于调研中,也没有主要团体的推荐,但溶栓治疗合用LMWH似乎相当有希望。LMWH不仅由于不需要监测凝血时间而简化治疗,而且降低再心肌梗死及心肌再次缺血事件,仅轻度增加出血。最近在该领域,惟一能再生产和显示益处的药物是依诺肝素。目前为止,还没有证据表明依诺肝素的益处,可推广到LMWH的其他制剂中。涉及关注任何一个抗栓药物结合溶栓

治疗的潜在出血并发症，临床数据均显示，依诺肝素是可推荐合并用于溶栓治疗的LMWH。

尽管具有较好的凝血酶抑制作用，直接凝血酶抑制药在临床试验中，并未显示明显优于UFH。多数这类直接凝血酶抑制药已经在临床与链激酶合用，但在美国，并没有像在加拿大和欧洲这么普及。并且还没有数据表明它们可以和t-PA合用。结论是，水蛭素和水蛭肽作为抗栓治疗还未被证明，或者未推荐和溶栓药物一起使用。但是ACCP的确以Ⅱa类推荐接受纤溶治疗的患者，在已知或怀疑肝素诱导的血小板减少时，同时接受直接凝血酶抑制药抗栓治疗。

PCI时用抗栓治疗作为首要策略：未分级肝素（UFH）。肝素是PCI时重要的治疗药物，其抗凝治疗水平与减少冠脉成形术并发症的治疗效果，有直接的相关性。2001年，ACC/AHA PCI术指南推荐：未使用糖蛋白Ⅱb/Ⅲa患者，在冠脉成形术中需接受足够剂量的肝素，以达到ACT 250～300s（HemoTec设备）和300～350s（Hemochron设备）。当使用糖蛋白Ⅱb/Ⅲa时 肝素首次静脉快速输注的注射量需减少到50～70U/kg，无论是使用HemoTec设备或者Hemochron设备，以达到ACT 200s。

（五）二级预防

1. 口服抗凝药物　口服华法林长期抗凝进行二级预防的有效作用不断地发展。其治疗作用的争论持续了近50年。20世纪50年代开始了最早的研究，在过去几年内，每年都有大规模随机的研究发表。这是因为随机的研究产生了矛盾的结果，一些研究显示有益，而一些显示非但无益而且有害。不像抗血小板治疗，口服抗凝治疗的不便，在于剂量的调控和需要仔细的监测，以防过度抗凝。

许多早期研究产生矛盾的结果，并被给出几点主要的批评，有些是至关重要的。大部分的试验是开放的或者单盲的，并且没有完全随机化，是小样本的，经常使用过去的对照组。进一步的批评是因为没有适当的质量控制，抗凝的强度没有很好地维持。因为这些缺点，国际回顾组在1970年，回顾了九个前瞻性研究的结果，总随访人数为2 487。只有50%的试验达到合适的抗凝水平。基于这些综合的资料，死亡率下降了20%，但只限于长时间的心绞痛和先前有心肌梗死的患者进入试验。鉴于这些模棱两可的结果，和高发的出血并发症，即便可显著地降低死亡率，长期抗凝治疗仍为许多国家所摒弃。基于长期抗凝治疗的不确定性，20世纪80年代中期开始了一系列新的设计，良好地临床试验致力于解决这些悬而未决的问题（表54-13）。

表54-13　口服抗凝药物的二级预防的比较

研究	日期	病人数 *n*	终点	随访	阿司匹林	华法林	联合治疗
WARIS	1990	1 214	死亡率	4年	—	INR 2.8～4.8	—
WARIS-2	2002	3 630	死亡、心肌梗死、卒中	4年	160mg	INR 2.8～4.2	75mg+INR 2.0～2.5
ASPECT	1994	3 404	死亡率	4年	—	INR 2.8～4.8	—
ASPECT-2	2003	999	死亡、心肌梗死、卒中	1年	80mg	INR 3.0～4.0	80mg+INR 2.0～2.5
APRICOT	1993	300	开通	3个月	325mg	INR 2.8～4.0	—
APRICOT-2	2002	308	开通	3个月	80mg	—	80mg+INR 2.0～3.0
CARS	1997	8 803	死亡、心肌梗死、卒中	14个月	160mg	—	80mg+INR 2.0～3.0
CHAMP	2002	5 059	死亡、心肌梗死、卒中	2.7年	162mg	—	80mg+1mg或3mg
OASIS	2001	3 712	死亡、心肌梗死、卒中	5个月	*	INR 2.0～2.5	81mg+INR 1.5～2.5

*患者随机分为抗凝治疗或标准治疗。两组的绝大多数患者服用了阿司匹林

（1）华法林与安慰剂对照组：挪威华法林再心肌梗死研究（WARIS），把30d内发生心梗的1 214患者，随机分入口服抗凝治疗组，目标是INR值2.8～4.8和对照组。平均随访37个月。通过治疗目的性分析，华法林组的总体死亡率下降24%（95% CI，0.04～0.44，$P<0.03$），非致死

性再心梗下降 34%(95%CI,0.19～0.55,$P<0.001$)。脑血管意外下降 55%(95%CI,0.33～0.77,$P<0.002$)。主要出血的发生率为每年 0.6%,即主要出血增加了 2 倍。质量控制显示,2/3 的患者 INR 值在预设的 2.8～4.8。

荷兰冠脉阻塞二级预防试验(ASPECT),征募了 3 404 名心肌梗死后存活者,随机分入香豆素组(INR 在 2.8～4.8)和对照组,院内给药 8 周。平均随访 37 个月,总死亡率下降 10%(95%CI,0.11～0.27),无显著性差异,但统计学显著性下降见于再梗死率(RR53%,95%CI,0.41～0.62)和脑血管事件(RR40%,95%CI,0.10～0.60)。质量对照显示,2/3 的有效 INR 值在2.4～4.8。联合终点(血管性死亡,心梗,脑血管事件)从对照组的 17.5%降至抗凝组的 9.5%,但是,以主要出血事件增多 3.87 倍为其代价。这也可说是 100 个患者中,每预防 3.1 次事件就增加一次主要的出血事件。

(2)华法林 vs 阿司匹林:冠脉溶栓后抗血栓治疗预防再阻塞的临床试验(APRICOT),登记了 300 例由造影证实成功溶栓的心梗患者,在住院时把他们分至华法林组,阿司匹林组及安慰剂组。3 个月后,248 例患者接受再造影检查,发现血管开通率(30%、25%和 32%)和死亡率没有显著差异。但阿司匹林组的再梗死率、血管重建率和左心室射血分数均有显著的改进,但华法林组未见类似效果。

(3)华法林+阿司匹林:同时考虑到血小板和凝血机制在急性心肌梗死的病理过程中的重要作用,结合阿司匹林和口服抗凝治疗,好像是一个合理的方案。事实上,1999 年发表的冠心病患者使用抗凝治疗的荟萃分析显示,高剂量的华法林和中等剂量华法林加用阿司匹林,均优于单用阿司匹林。

华法林阿司匹林再梗研究(CARS),登记了 8 803例心肌梗死患者,比较了 160mg 阿司匹林和 1～3mg 固定剂量的华法林联合应用 80mg 阿司匹林。这个研究显示,在平均随访 14 个月后,联合治疗组在预防主要终点事件上,并未显示出显著的优势,单用阿司匹林组的事件率为 8.6%,3mg 华法林+阿司匹林组为 8.8%,1 mg 华法林+阿司匹林组为 8.4%。虽然更高剂量华法林组的 INR 值平均仅达到 1.3,但是,其自发出血率是单用阿司匹林组的 2 倍(1.4% vs 0.74%)。

评估缺血综合征治疗策略组织的试验(OASIS),评估了不稳定性心绞痛患者在使用阿司匹林基础上的抗凝治疗效果。总体而言,3 712例患者随机分入华法林组(INR 2.0～2.5)和标准治疗组,5 个月后,抗凝治疗组的患者显示,少量无显著意义的主要终点事件减少的趋势(RR 0.99,95% CI 0.72～1.14,$P=0.40$)。当患者根据依从性好或坏的地区进行分类,在依从性好的地区,在抗凝组可以见到主要终点事件显著减少。(6.1% vs 8.9% RR 0.68,95% CI 0.48～0.95)。同样地,华法林组的主要出血事件在依从性好的地区明显增多(2.7% vs 1.3%),在研究过程中,抗凝患者的 INR 值 70%时间在 2.0 以上。

出血治疗和预防死亡相结合研究(CHAMP),把 2 周内心肌梗死的 5 059 例患者,随机分配入组,并随访 2.7 年,也未发现联合治疗的显著益处。阿司匹林组(162mg)和阿司匹林(81mg)+华法林(INR 目标 1.5～2.5)组在心血管死亡,心肌梗死和卒中的主要终点事件上无显著差异。同样的,与单用阿司匹林组相比较,联合治疗组的主要出血发生率几乎是其的 2 倍(1.8 vs 0.72 事件 每年每 100 人)。该研究平均 INR 值为 1.8,与其他阴性结果的试验数据相类似,支持了必须达到一个 INR 阈值,联合治疗或抗凝治疗才能获益。

荷兰 APRICOT 2 试验,随机分配溶栓患者至 80mg 阿司匹林组和目标 INR 为 2.0～3.0 的抗凝组。3 个月后再次造影评估血管再通率。当平均 INR 值达 2.6 时,TIMI 血流分级<2 的患者的相对危险性下降了 45%,有显著的统计学意义。联合治疗组为 15%,而单用阿司匹林组为 28%($P<0.02$)。同样也减少了再梗和再血管重建率,无事件生存率分别为 66%和 86%($P<0.01$)。在这个小规模研究中,出血并发症不常见。TIMI 主要的和小的出血事件分别为 5% 和 3%($P=NS$)。

ASPECT-2 试验,试图进一步阐明心肌梗死二级预防中抗凝和联合治疗的阈值。总共 999 例患者,被随机分配为低剂量阿司匹林组(80mg),

高剂量华法林组(INR 3.0～4.0),或者联合应用低剂量阿司匹林(80mg)和中等剂量华法林组(INR 2.0～2.5),平均随访12个月。尽管由于患者入选缓慢,试验被提前终止,复合终点在两个抗凝组均有基线水平的统计学显著性差异。再梗死,卒中或者死亡发生率阿司匹林组减少了9%,而高剂量华法林组下降了5%(HR 0.55,95% CI 0.3～1.00,P=0.047 9),联合治疗组下降了5%。(HR0.50,95% CI 0.27～0.92,P=0.03)。总死亡率在高剂量华法林组由4%下降至1%,有统计学显著意义(HR0.2,95% CI 0.09～0.82,P=0.03)。各组间在主要出血事件上无显著差别,分别是:阿司匹林组1%,高剂量华法林组1%,联合治疗组2%。平均INR值在高剂量华法林组是3.2,大约半数患者在3.0～4.0内。而在联合治疗组患者是2.4,约40%患者在2.0～2.5的靶范围内。

WARIS Ⅱ试验,是接着这些结果进行的更大规模随机开放性多中心试验,共登记了挪威20家医院3 630例患者。因急性心肌梗死住院的患者,被随机分配至160mg阿司匹林组,华法林组(调节INR值至2.8～4.2),或者80mg阿司匹林+华法林组(调节INR值至2.0～2.5)。随访期平均为4年。强度-治疗分析复合终点(死亡、再梗死或者缺血性卒中)发现,与单用阿司匹林组相比,联合治疗组复合终点下降了29%(95%CI 0.17～0.40,P=0.001),而华法林组复合终点下降了19%(95% CI0.05～0.31,P=0.03),有显著统计学意义。联合治疗组的平均INR值为2.2,而单用华法林组平均INR值为2.8。与单用阿司匹林相比,联合治疗组及华法林组复合终点的下降主要是由再梗死的下降(分别为44%及46%)及卒中的下降(分别为48%及48%)所致。主要出血事件,单用华法林组(每年0.68%)和联合治疗组(每年0.57%)分别是单用阿司匹林组(每年0.17)的4倍及3倍。而小出血事件,联合治疗组及单用华法林组,各自增加了2.5及3倍。最后口服华法林治疗的依从性被证明是不良的,联合治疗组和单用华法林组的中断治疗率,分别为40%及32%,而单用阿司匹林组的中断治疗率仅16%。

(4)荟萃分析:为更可靠地评价不同强度抗凝治疗联合或者不联合阿司匹林的作用,两个最近的综述,回顾了从1960－2002年所有CAD患者口服抗凝治疗的试验。这些荟萃分析研究了约30个试验,包括了约20 000名口服抗凝治疗最少3个月的患者,并根据不同抗凝强度及阿司匹林的使用情况进行分组(表54-14)。这些总和的数据清楚地表明,高强度抗凝治疗组(INR>2.8),心血管死亡、心肌梗死及卒中的发生率较对照组下降了10%(OR 0.57,95% CI 0.51～0.63 P<0.000 1)。另外,低强度抗凝治疗(INR(2.0)+阿司匹林,与单用阿司匹林比较,并未显示显著的益处(OR 0.91,95% CI 0.79～1.06,P>0.10),而中等强度抗凝治疗(INR 2.0～3.0)与对照组相比,也未显示统计学益处(OR 0.84,95% CI 0.63～1.11,P=0.20)。不幸的是,高强度抗凝组4.6%的主要出血事件,较对照组0.7%的主要出血事件高出了4.5倍(95% CI 2.5～6.0,P<0.000 1)。中等至高强度抗凝+阿司匹林治疗,与单用阿司匹林治疗比较,终点事件绝对下降了3.6%,相对下降了12%(95% CI 0.03～0.20 P=0.01)。然而,这组患者比高强度抗凝治疗组的出血并发症更少,联合治疗组的主要出血事件为3%,单用阿司匹林组的主要出血事件为1.7%(odd increase 1.7,95%CI 1.39～2.17 P>0.10)。

口服抗凝治疗在二级预防中的真实治疗益处在这些独立试验和荟萃分析中似乎被低估了。像从意图-治疗分析的结论(包括所有的患者,不论其是否符合疗法)所显示的那样,如果忽略患者的依从性,以及靶INR值达标的情况下,其真实的风险下降似乎要高于观察到的下降值。例如OASIS试验(该试验显示中等强度抗凝+阿司匹林仅显示了小的,非显著的主要终点事件的下降RR0.90,95%CI 0.72～1.14,P=0.40),被随机归入抗凝治疗+阿司匹林组的患者中,只有63%的患者真正接受了抗凝治疗。如果按照不同依从性分析(35d内≥70%依从性的地区为高依从性地区,<70%即为低依从性地区),可产生不同的结果。在高依从性地区,主要终点事件显著地下降了32%(RR 0.68,95% CI 0.48～0.95,P=0.02),而低依从性地区的主要终点事件没有下降。但主要出血事件也随之增多(2.71% vs 1.58%)。

总之,这些试验显示,心肌梗死后长期的抗凝治疗可适度地降低死亡率,可明确地减少再梗死

及脑血管事件。但是，这些益处是以出血风险的增加为代价的(图 54-33)。而出血很可能与 INR 强度，而不是与同时使用抗血小板治疗有关。它也显示了为了超越阿司匹林的益处，一个阈剂量

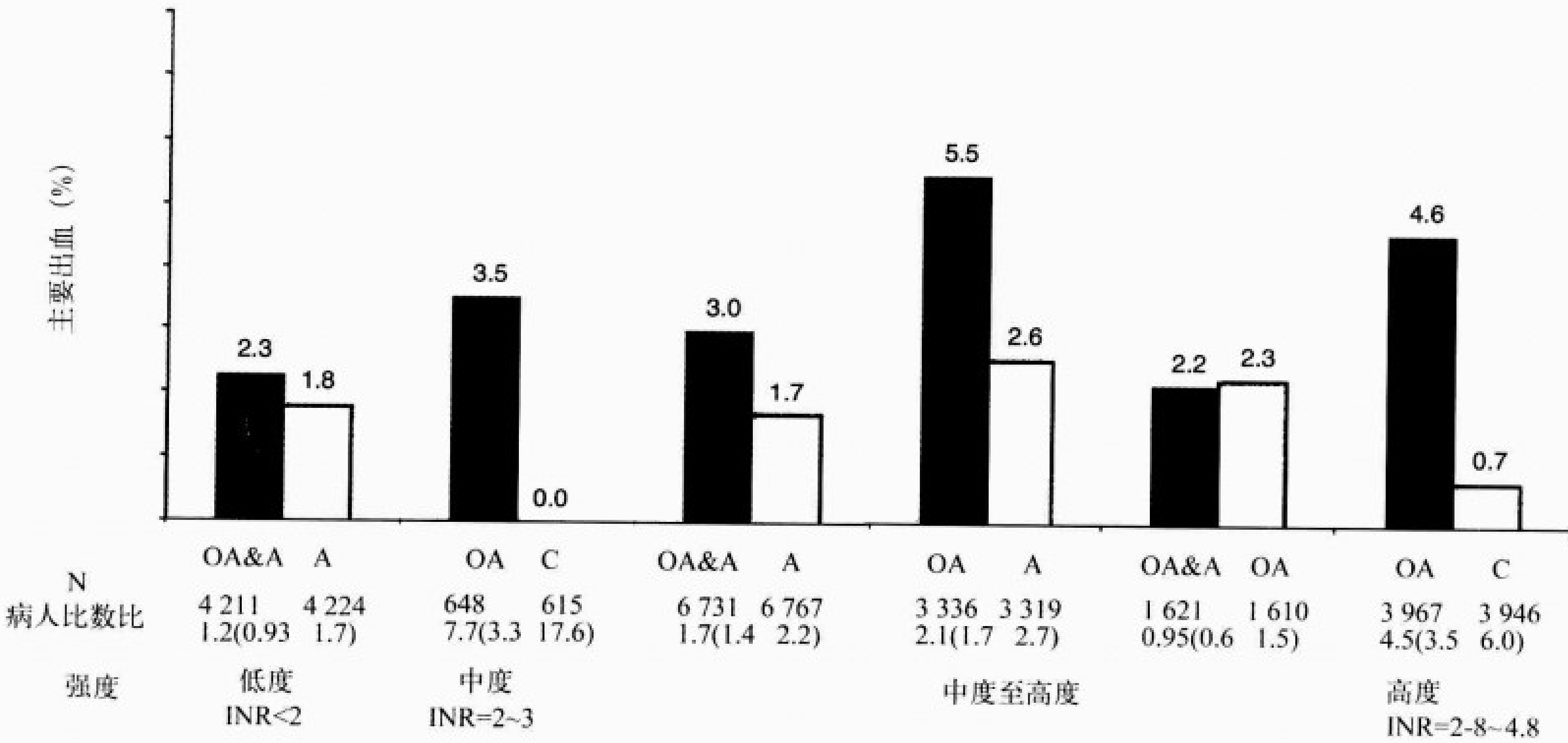


图 54-33 血管病患者口服抗凝治疗作为二级预防的主要出血率

A. 阿司匹林；C. 对照组；INR. 国际标准化比值；N. 每组研究人数。引自：Anand，Yusuf. With permission

表 54-14 口服抗凝药物作为二级预防试验的荟萃分析(1)

研究类型	终点	OR	95% CI	*P* 值	出血	OR	95% CI	*P* 值
高强度 vs 对照组		−43%	−37%～−49%	<0.000 1		+4.5	2.5～6.0	<0.000 01
OA(INR>2.8)	20.3%				4.6%			
C	30.3%				0.7%		—	
中强度 vs 对照组		−16%	−11%～+37%	0.20		7.67	3.3～18	<0.000 1
OA(INR2-3)	31.3%				3.5%		—	
C	33.7%				0%			
中-高强度 vs 阿司匹林		−21%	−6%～−33%	0.008		2.1	1.7～2.7	<0.000 01
OA(INR2-3)	13.5%				5.5%			
阿司匹林	16.3%				2.6%			
中-高强度加阿司匹林 vs 阿司匹林		−12%	−3%～−20%	0.01		1.74	1.39～2.17	0.01
OA 加阿司匹林	15.9%				3.0%			
阿司匹林	17.6%				1.7%			
中-高强度加阿司匹林 vsOA		−14%	−6%～−30%	0.15		0.95	0.60～1.51	0.80
OA 加阿司匹林	12.5%				2.2%			
OA	14.3%				2.3%			
低强度加阿司匹林 vs 阿司匹林		0.91	0.79%～1.06%	>0.10		1.2	0.93～1.7	NS
OA(INR<2.0)加阿司匹林	8.8%				2.3%			
阿司匹林	9.6%				1.8%			

(1)联合终点是由心血管性死亡、心肌梗死和卒中

(2)OA. 口服抗凝药物；C. 对照；资料来源：来自 Anand 和 Yusuf，获得许可

的抗凝强度是必需的，低强度甚至中等强度的抗凝治疗被证明是不够的。由于对出血并发症及调节药物的复杂性担心，使得内科医生在采用抗凝治疗作为二级预防的一线治疗时犹豫不决，尤其当抗血小板治疗可作为一个有效而又安全的选择时。而且最近的试验显示双重抗血小板治疗在二级预防中，更优于单用阿司匹林治疗。需要更多的试验来验证，双重抗血小板治疗对比中等强度抗凝治疗的安全性和有效性。

2. 心室血栓形成和动脉栓子的预防　急性心肌梗死患者发生体循环动脉栓塞的主要原因，是急性前壁心肌梗死后左心室附壁血栓的形成。由几个超声心动图描记所得数据发现，下壁心梗患者中，4%发生心室血栓（0%～15%），前壁心肌梗死中有30%（20%～40%）。大面积前壁心肌梗死患者，发生附壁血栓者高达60%。2/3的左心室血栓发生在心肌梗死后2d内，体循环栓子平均出现在2周后。体循环栓子的发生率约为附壁血栓发生率的10%。一项尸检研究发现，心肌梗死后50%出现体循环栓塞；但存活下来的心肌梗死患者中，左心室的血栓引起明显体循环栓塞临床症状非常少见，超声心动图描记证实，附壁血栓的发生率为5%～26%。

由国际心肌梗死登记资料表明，当前的心肌梗死治疗时代，非Q波心肌梗死数目有所增加（1994年为45%；1999年为63%，$P=0.0001$），而ST段抬高心肌梗死或并有左束支传导阻滞的心肌梗死则有所减少（1994年为36.4%，1999年为27.1%，$P<0.001$）。由于透壁心肌梗死的减少和抗血栓抗血小板药物的应用增加，使左心室血栓的发生率较平常减少。应用华法林、UFH、LMWH抗凝或阿司匹林加双嘧达莫的抗血小板治疗，有效地减少左心室血栓的形成，但单纯阿司匹林却不能预防左心室血栓形成。超声心动图描记明确有左心室血栓的患者，口服抗凝药和阿司匹林有同等疗效，能有效的溶解左心室血栓和预防动脉栓塞。目前ACCP推荐，对前壁心肌梗死、严重左心功能不全、充血性心力衰竭、有栓塞史、超声明确有附壁血栓以及心房纤颤等有极高栓塞风险的患者，使用华法林治疗1～3个月。

(六)总结/推荐

在心肌梗死的二级预防的很多抗血栓治疗观点中，常常是心肌梗死最初处理方法指导接下来的治疗。广泛透壁前壁心梗或伴有房颤，期前收缩的患者，常在二级预防中使用抗凝治疗，因抗凝被指出为治疗的伴随条件。前壁心肌梗死及心肌梗死伴严重左心功能不全、充血性心力衰竭、有栓塞史、超声检测明确有附壁血栓以及心房纤颤的患者，在发病后1～3个月，有明显的栓塞风险，ACCP推荐长期使用华法林。最近研究如WARIS Ⅱ表明，大到中等剂量抗凝药＋阿司匹林较单用阿司匹林更获益，且没有增加明显出血。然而，由于使用华法林的复杂性和担心其出血风险，使得具有明显疗效的抗血小板治疗，如单用阿司匹林或阿司匹林＋氯吡格雷更受欢迎。目前还需进一步研究以明确口服抗凝药是否优于联合应用抗血小板治疗。每种抗凝治疗都有其利弊，受益和风险也因人而异。

参考文献(略)

见本书所附光盘



第55章 经皮穿刺冠状动脉介入性治疗

John S. Douglas, Jr/Spencer B. king Ⅲ

（杨兴生 译）

一、球囊扩张血管成形术的发展 / 1308
二、球囊扩张冠脉成形术随机抽样研究 / 1310
（一）PTCA与药物治疗的对比研究 / 1310
（二）PTCA与冠脉旁路移植术的对比研究 / 1311
三、冠状动脉介入性治疗的新技术 / 1313
（一）动脉粥样斑块切除术，激光治疗，切割性球囊，血栓切除术以及栓塞的预防 / 1313
（二）金属支架：经10年的临床应用，显示出技术的优越性 / 1314
（三）金属支架与冠脉旁路移植术在多支血管病变患者中的对比研究 / 1317
（四）药物涂层支架：新的战略优势 / 1317
（五）辅助性治疗措施 / 1318
四、冠状动脉介入性治疗的指征 / 1323
（一）患者的选择 / 1323
（二）病变的选择 / 1326
（三）仪器设备的选择 / 1331
五、冠脉介入治疗的实施 / 1332
（一）手术者的技术水平 / 1332
（二）介入性实验室 / 1332
（三）冠脉介入性治疗的步骤和方法 / 1332
六、冠脉介入性治疗的结果 / 1335
七、介入疗法后的治疗 / 1338
八、未来的展望 / 1338

随着20世纪70年代冠状动脉重建手术技术和80年代经皮穿刺冠状动脉介入治疗的发展，冠状动脉粥样硬化性心脏病（简称冠心病）患者的治疗有了极为显著的变化。2003年药物支架在美国应用于临床后，使得这种变化更为突出。本章主要论述经导管冠状动脉介入治疗的发展和当前的应用，它包括患者的选择，仪器设备，实施的方法、效果，并发症及长期预后。

一、球囊扩张血管成形术的发展

经皮穿刺冠状动脉腔内成形术（percutaneous transluminal coronary angioplasty，PTCA）是由Andiess R. Gruentzig设计和首先应用，后为世界各国医师广泛应用。1964年Dotter和Jadkins进行了开拓性工作，用一共轴双导管系统扩张了狭窄的股动脉，Zeither在西德成功地应用了该技术。1974年Gruentzig生产了固定最大膨胀直径的聚氯乙烯球囊导管，随后很快有了改进的球囊血管成形术。1977年9月，首例在瑞士苏黎世获得成功。患者系39岁，保险销售员，患有严重的心绞痛，左前降支（left anterior descending，LAD）近端冠脉有高度狭窄。球囊扩张成形术成功地减轻首例患者左前降支的严重狭窄。在纪念这一卓越的技术10和23周年时，随访首例冠状动脉成形术的结果显示，狭窄地左前降支显著开放，负荷运动试验仍然正常（图55-1）。

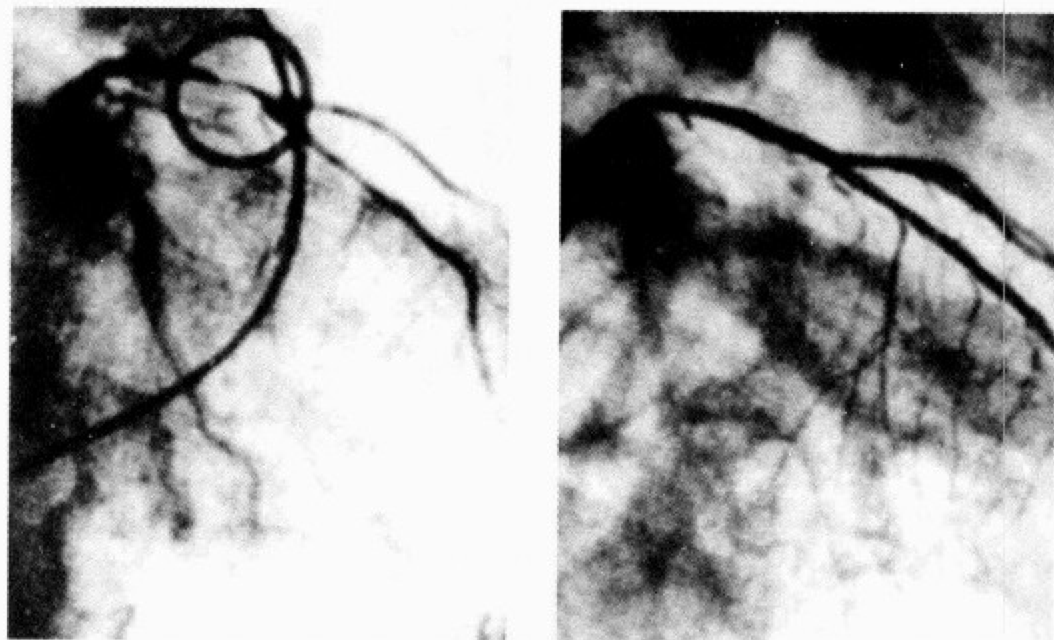


图 55-1　冠脉造影图像

左侧为第一例患者右前斜位冠脉造影图像，1977 年 9 月 16 日做了经腔冠脉血管成形术。右侧为 1987 年 9 月 16 日所做的冠脉造影图像。在这 10 年当中，患者一直无症状，冠脉造影也显示无狭窄。经皮穿刺冠状动脉腔内成形术后 23 年再造影显示冠脉通畅

1978 年，Gruentzig 首先报道了 5 例患者，随后于 1979 年他又报道了 50 例之后，该技术在世界各地引起了广泛的兴趣。由国家心肺血液研究所(NHLBI)主办及赞助，美国对冠状动脉成形术进行了多中心研究并报告应用的经验。Simpson 等研制了一种越过导丝的新球囊导管(over-the-wire balloon cather)，运用引导钢丝和球囊导管相结合的技术，使球囊导管系统易于操纵，能通过和扩张一般难以达到的狭窄的冠状动脉(图 55-2)。1986 年，Emory 大学医院用导管血管成形术缓解缺血性心脏病的症状，明显多于冠脉旁路移植术。1986 年，在美国已有 13 万多例患者用经皮穿刺冠脉介入技术(直接经皮冠脉介入治疗)治疗了冠心病；1995 年上升至 40 万例，1999 年为 100 万例，约为用手术血管重建的 2 倍。

最初，球囊冠脉成形术仅用于单支冠脉，离散的、近端非钙化、非完全闭塞的病变。Gruentzig 最初报告初始的50 例中，成功率为 64%，而最初的 169 例则为 78%。多数扩张成功的患者能改善症状。Gruentzig 最早在苏黎世随访 10 年的总存活率为 90%，其中 95%为单支病变。美国国家心肺血液研究所报告的 5 年存活率，单支病变为 93%，多支病变为 87%。随访 10 年后，70%的病人不需要靶血管的血管重建手术。大系列的药物、手术和经皮穿刺冠状动脉腔内成形术治疗的对比研究表明，因为解剖学上的单支血管病变，血管再通技术明显优于药物治疗；对严重多支血管病变患者，手术治疗的存活率则高于经皮穿刺冠状动脉腔内成形术治疗者。据纽约州心脏中心登记的 6 万例资料分析，有 3 支或 2 支冠脉病变的患者，冠脉旁路移植术者的 3 年存活率明显高于经皮穿刺冠状动脉腔内成形术，而仅有左前降支近端狭窄而无左前降支主干狭窄者，则经皮穿刺冠状动脉腔内成形术高于冠脉旁路移植术。其余的患者，两者的 3 年存活率极相似。在解剖学病变相似的患者，随机抽样研究亦显示，冠脉旁路移植术与经皮穿刺冠状动脉腔内成形术的结果是相似的；除了有 3 支病变的糖尿病患者外，冠脉旁路移植术的存活率并不高于经皮穿刺冠状动脉腔内成形术。

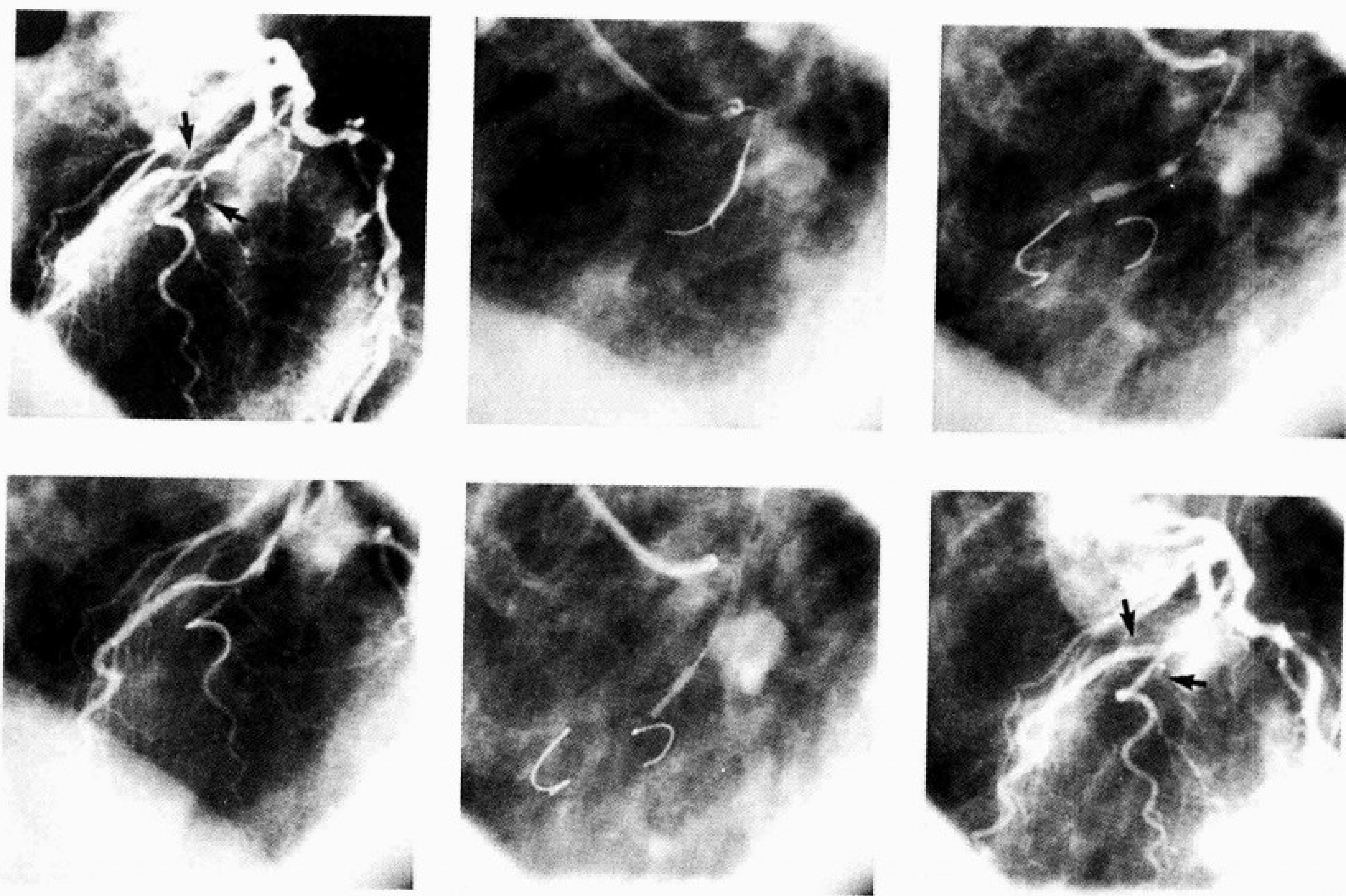


图 55-2　左前降支及对角支分叉处高度狭窄的血管成形术冠脉造影

用一根引导导管通过了二个球囊扩张装置。LAD 冠脉用 2.5mm 球囊导管扩张(注意病变所致球囊的腰部),而对角支用一 2.0mm 的球囊扩张。分叉处病变的治疗仍有争议,原因是术后发生心脏事件相对较高,即使应用最新的支架及(或)动脉斑块切除术,仍有较高的再狭窄发生率。左前降支植入支架,其分支做球囊扩张成形术是目前最普遍的方法

二、球囊扩张冠脉成形术随机抽样研究

(一)PTCA 与药物治疗的对比研究

已有许多有关单支和多支冠脉病变患者应用经皮穿刺冠状动脉腔内成形术、药物和冠脉旁路移植术的随机抽样的对比研究报道,一组 212 例单支冠脉病变并有运动负荷试验异常的患者,进行了血管成形术与药物治疗的对比研究,6 个月时的心绞痛缓解率,前者明显高于后者(药物组),(64% vs 46%)。前者的平板运动时间也明显长于后者(分别增加 2.1min 与 0.5min)。两组的死亡率与心梗发生率无差别。第二个心绞痛患者的随机介入性治疗试验(RITA-2)总结了 1 018 例稳定性心绞痛患者经皮穿刺冠状动脉腔内成形术或药物治疗结果,其中 60%为单支病变,33%为双支病变。经皮穿刺冠状动脉腔内成形术组的心绞痛缓解数和运动试验明显改善者均高于药物组,但经皮穿刺冠状动脉腔内成形术组的并发症较多。第 5 年时,经皮穿刺冠状动脉腔内成形术组的死亡或心梗发生数为 9.4%,药物组为 7.6%,两组的死亡率相似,分别为 4.6% 和 4.7%。退伍军人协会对 920 例无 Q 波心肌梗死(VANQWISH)住院的患者进行了随机研究,分为介入性治疗组(常规冠脉成形术和心脏血管再通术)和保守治疗组(药物或非介入性治疗)。虽然随访 12～44 个月间的死亡率无差别,可在 1 个月和 1 年时的复合终点(死亡或非致死性心梗)的发生率,介入组高于保守治疗组,比值为 111∶85,$P=0.05$。虽然没有用血管内支架,ticlopidine 和 Ⅱb/Ⅲa 抑制药,经皮穿刺冠状动脉腔内成形术组中 30d 内无死亡病例,可在冠脉旁路移植术治疗组为 11.6%。然而,VANQWISH 的研究者,

推荐用保守性疗法治疗缺血性心脏病的方案。可新近的研究报告，包括不稳定冠心病患者的快速血管再通治疗的研究（FRISC Ⅱ），用 Aggrastat 治疗心绞痛以及应用介入性治疗和保守治疗的费用对比研究（TACTICS-TIMI 18）和 RITA-3 研究，均坚决支持介入性疗法的方案（见无 S-T 段抬高的急性冠状动脉综合征一章）。

在一组 341 例仅有轻度症状（59%无症状或心绞痛Ⅰ级，40%属Ⅱ级）患者应用降脂药 Atorvastatin 80 例和血管再通术（经皮穿刺冠状动脉腔内成形术）（AVERT）的对比研究中，随访 18 个月时，经皮穿刺冠状动脉腔内成形术组的心绞痛缓解率明显高于降脂药组（$P<0.009$），其改善率为 54% vs 41%，但生活指数在两组间无差别；但是，经皮穿刺冠状动脉腔内成形术组因缺血性症状需住院治疗的例次有较多的趋势。在 AVERT 研究中，仅 30%的患者用了血管内支架。研究提示无症状或轻微症状的低危险患者，积极地降脂治疗与有限应用支架的经皮穿刺冠状动脉腔内成形术治疗有同样的效果；因而，强调对所有闭塞性冠脉病的患者，积极降脂治疗的重要性。另一组 214 例稳定心绞痛、左心室功能正常、LAD 近端严重狭窄的患者，进行左内乳动脉旁路移植术，经皮穿刺冠状动脉腔内成形术（不用支架）和内科治疗的随机对比研究，3 年的死亡或心肌梗死数三组无差别。进行血管重建术的两组有较好的症状缓解率，且以经皮穿刺冠状动脉腔内成形术组更为普遍。

（二）PTCA 与冠脉旁路移植术的对比研究

在 9 个临床随机对比研究中，共包括 5 000 例患者随机接受球囊扩张血管成形术或冠脉旁路移植术手术。其中 2 个是由国家心肺血液研究所赞助在美国进行的。首先，Emory 冠脉成形术与手术治疗的临床研究（Emory Angioplasty versus Surgery Trial，EAST）是单中心的，而较大的旁路移植术、冠脉成形的血管再通治疗研究是在 18 个中心进行的（Bypass Angiop lasry Revascularization Investigation，BARI）。这两组研究中的多支冠脉病变患者，冠脉成形术和冠脉旁路移植术的住院死亡率是相似的，约为 1%，其 5 年的存活率亦相似（表 55-1）。再次血管再通术的病例在冠脉成形术组较多。无论是 EAST 或 BARI，冠脉旁路移植术组都有较高的心绞痛消失率。8 组已发表的临床随机研究分析对比经皮穿刺冠状动脉腔内成形术与冠脉旁路移植术（不包括 BARI 的资料）的结果，冠脉成形术或冠脉旁路移植术后 1 年的死亡率或心肌梗死发生率无差别。但前者有 18%的患者需要行旁路移植术，20%患者再次做了血管成形术。这些曾再次行血管成形术的患者主要由于术后血管再狭窄，这就有损于血管成形术费用较低的优势。在 EAST 研究中，3 年的费用冠脉成形术是冠脉旁路移植术的 95%，8 年的总开支冠脉旁路移植术是 46 548 美元，而经皮穿刺冠状动脉腔内成形术为 44 491 美元（$P=0.37$）。

表 55-1　经皮穿刺冠状动脉腔内成形术与冠脉旁路移植术的随机对比研究结果

	EAST		BARI	
	经皮穿刺冠状动脉腔内成形术	冠脉旁路移植术	经皮穿刺冠状动脉腔内成形术	冠脉旁路移植术
患者特征				
年龄	62	61	62	61
射血分数(%)	61	62	57	58
心衰(%)	3	4	9	9
心肌梗死史(%)	41	41	54	44
有病血管数				
2 支	60	60	57	58
3 支	40	40	41	41

（续 表）

	EAST		BARI	
	经皮穿刺冠状动脉腔内成形术	冠脉旁路移植术	经皮穿刺冠状动脉腔内成形术	冠脉旁路移植术
住院情况(%)				
心肌梗死	3	10	2.1	4.6
死亡	1	1	1.1	1.3
再次血管重建术				
经皮穿刺冠状动脉腔内成形术	0	0	3.4	0
冠脉旁路移植术	10	0	10.2	0.1
5年时结果(%)				
死亡	12.1	8.8	13.7	10.7
再次经皮穿刺冠状动脉腔内成形术	48.6	15.5	34.0	7.3
行冠脉旁路移植术	25.1	0.5	31.3	1.1
任何再次血管重建术	61.2	16.1	54.5	8.0

BARI研究组又分析了合并糖尿病的冠心病患者用经皮穿刺冠状动脉腔内成形术与手术治疗的结果，353例用胰岛素或降糖药的患者，手术治疗组的5年存活率明显优于经皮穿刺冠状动脉腔内成形术组，80.6% vs 65.5%，$P=0.003$。BARI研究组分析了全部患者的7年存活率，首次证实了冠脉旁路移植术组明显优于经皮穿刺冠状动脉腔内成形术组(84.4% vs 80.9%，$P=0.0425$，图55-3A)，这一差别又从经治疗的糖尿病患者中得到证实，后者若用经皮穿刺冠状动脉腔内成形术行血管再通术，则存活率较差，经皮穿刺冠状动脉腔内成形术为55.7%，而冠脉旁路移植术为76.4%，$P=0.0011$。图55-3B。无糖尿病冠心病患者的存活率则无差别(图55-3C)。BARI的研究进一步分析显示，冠脉旁路移植术有较高的存活率仅限于那些用内乳动脉(internal mammary atery，IMA)做冠脉旁路移植术的患者。用IMA组的7年存活率为83.2%，而大隐静脉组则为54.5%。这个数字与经皮穿刺冠状动脉腔内成形术的患者相似。在EAST组，最初提示糖尿病冠心病患者的8年存活率，经皮穿刺冠状动脉腔内成形术与冠脉旁路移植术间无差别，BARI组也显示出同样的结果。考虑到这些研究结果的差异是相当后期的表现，很可能早期的再狭窄不是主要因素。新病变的发展可能未被认识，也可能是在血管重建术后许多年发生的事件的原因。在Emory的数据库中，研究证明需用胰岛素治疗的糖尿病患者，应用经皮穿刺冠状动脉腔内成形术的结果明显差。在BARI研究组，糖尿病并冠心病患者的血管重建术治疗是经过医师挑选的，他们都是2支或3支冠脉病变的患者，经调整基本差异后，心脏死亡率则无差别。新英格兰北部的研究显示，冠脉旁路移植术可改善有3支血管病变糖尿病患者的存活率，但对2支血管病变糖尿病患者则无差异。在这些随机临床研究中，球囊扩张冠脉成形术是主要的介入性治疗。冠脉内支架的应用降低了再狭窄的发生。它们的临床研究可见于支架与冠脉旁路移植术一节中(见药物衣支架新的最好的治疗吗?)。上述研究结果有待澄清下列事实：有多支冠脉病变的糖尿病患者，应用经皮穿刺冠状动脉腔内成形术要特别慎重，应该强调用动脉移植。

新近才发表的BARI的资料，根据更多解剖学的分类讨论了长期预后的结果。无糖尿病的3支冠脉病变患者，经皮穿刺冠状动脉腔内成形术与冠脉旁路移植术组的7年存活率无差别(85%比87%，$P=0.4$，病例数为592)，3支病变有左心室射血分数(left ventricular ejection fraction，LVEF)降低者为90% vs 74%($P=0.6$，共176例)，2支冠脉病有LAD近端狭窄者为87% vs

84%（P=0.9，共 352 例），2 支冠脉病有 LAD 近端狭窄及 LVEF 降低者为 78% vs 71%（P=0.7，共 72 例）。这些前瞻性随机研究的结果提示，无糖尿病的多支冠脉病变患者，如解剖上允许，患者也愿意经皮穿刺法治疗，则可选用经皮穿刺冠状动脉腔内成形术。

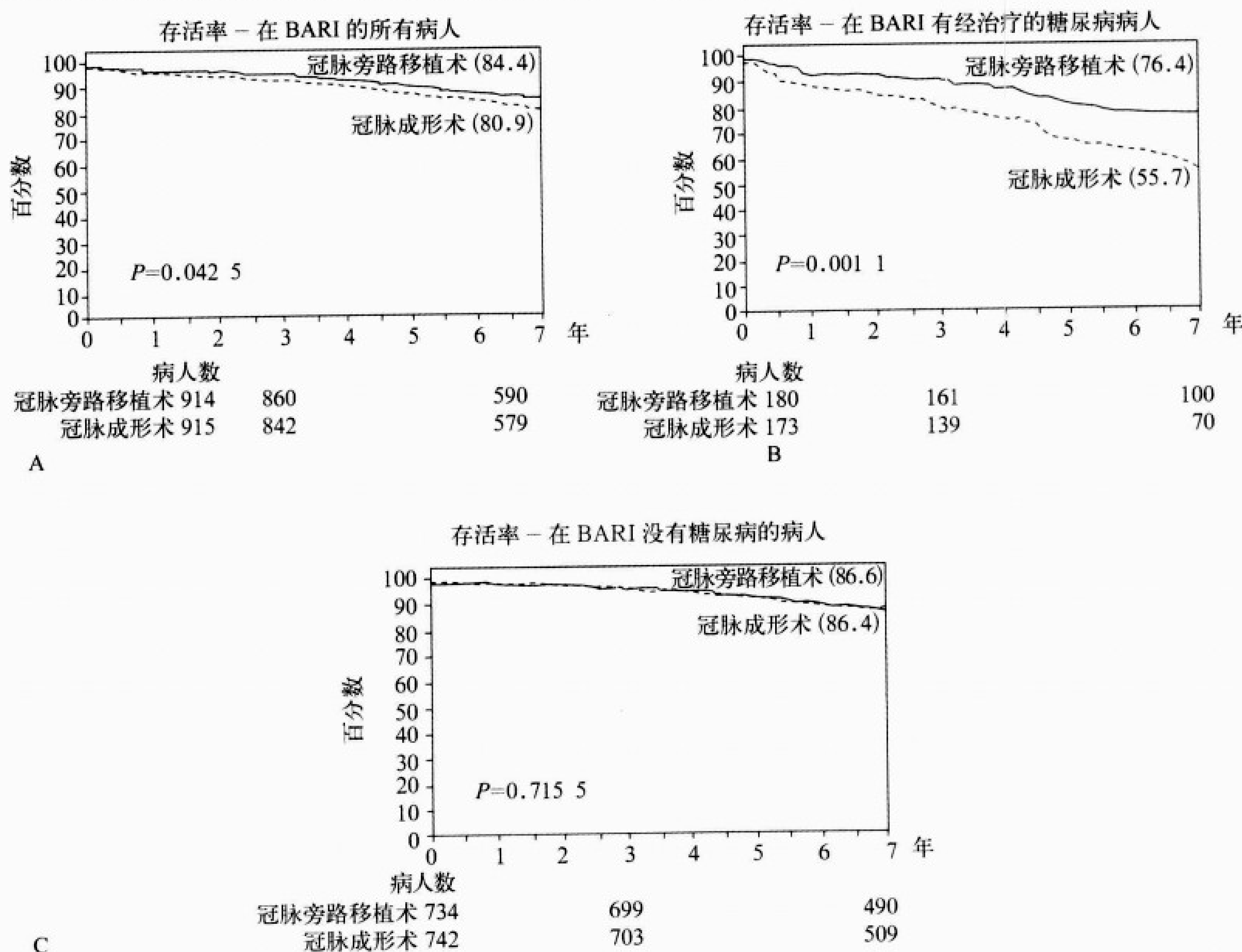


图 55-3 冠心病患者应用冠脉旁路移植术（冠脉搭桥）与冠脉血管成形术治疗后存活率对比研究

搭桥（Bypass），血管成形（Angioplasty），对血管再通的研究（Investigation），简称 BARI 研究

A. 所有患者的存活率

B. 有糖尿病患者的存活率

C. 无糖尿病患者的存活率

三、冠状动脉介入性治疗的新技术

（一）动脉粥样斑块切除术，激光治疗，切割性球囊，血栓切除术以及栓塞的预防

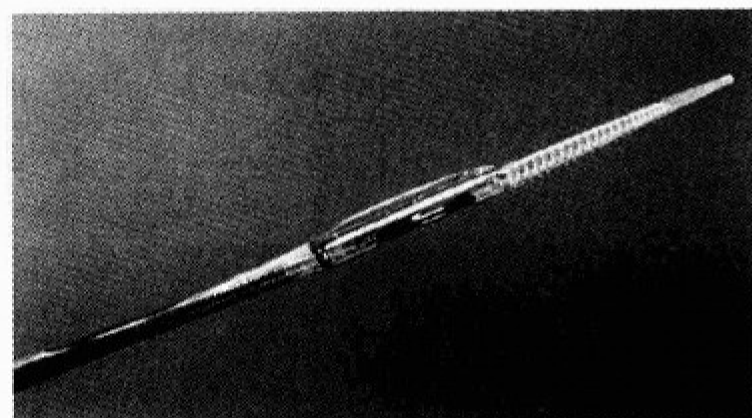
1990 年，Simpson 首先研制了导向性粥样斑块切除导管（图 55-4A），为冠脉介入性治疗提供了一种非球囊性的仪器设备，并进行了与球囊冠脉成形术的随机对比研究。在评定自身冠脉和大隐静脉的病变中，任选球囊冠脉成形术或导向性斑块切除术的比较结果显示，导向性斑块切除术的费用明显较高，并没有比球囊冠脉成形术具有更多的优越性。另外应用以达到更好的斑块切除（<20%的剩余的狭窄）效果的技术的临床研究已经有了报告。球囊成形术与理想旋切术的临床随机（Balloon versus Optimal Atherectomy，BOAT）对比研究显示，后者并未增加住院病死率，Q 波性心肌梗死或加做冠脉旁路移植术的病例，但无 Q 性心肌梗死发生率较高（16% vs 6%，P<0.000 1），再狭窄的发生率较低（31% vs 39.8%，P=0.016）。但两组最终的临床结果无差别。由于技术复杂、费用不低以及优越性不明显，在多数但不是所有治疗中心，应用定向斑块切除

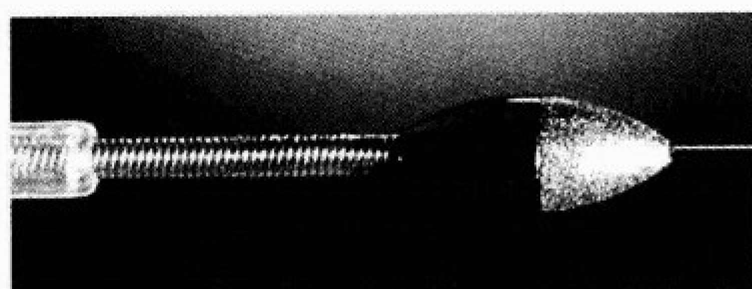
术治疗冠心病已明显减少。在某些中心,这种技术仅用在放支架前以减小血管内病变的时候,以期降低再狭窄的发生,它也用于处理左主干分叉处及左前降支开口处的病变。在一个称为 AMIGO 的研究中,将 753 例患者随机分成两组。一组为导向性冠脉斑块切除术加支架,另一组单纯安置支架,结果显示放置支架前行斑块切除术并无益处,30d 时两组重要的心脏并发事件(maior adverse cardiac events,MACE)(1.6% vs 1.1%)及再狭窄(24% vs 20%)发生率无明显差别。1992 年,美国 FDA 批准了激光血管成形术用于难以用球囊扩张血管成形术的病变,但这种技术并无优越性,在多数中心,该技术已不常应用,而主要用于处理支架内的再狭窄,因它安全且有效,但没有证明其优势。1994 年又一种斑块切除术的仪器被 FDA 批准上市,它称为旋转式切割仪(Rotablator,)(图 55-4B)。它的主要优点是治疗钙化性,无扩张性的狭窄,也用于处理分叉处的病变,支架内的再狭窄及放置支架前的减小病变程度。1999 年名为 Angiojet(POSSIS 治疗仪器公司产品,米尼爱波里斯,MN)(图 55-4C)的流变溶解血栓切除术装置开始用于治疗冠脉内血栓,已批准治疗并有大血栓的急性冠状动脉综合征,以及支架的血栓。吸引导管(Export Catheter)(Medtronic-AVE,Santa Rosa,CA)是一种非常简单的抽吸装置,用来移除冠脉内血栓。切割性球囊(Seimed Boston Scientific, Maple Grove, MI)是一种在血管成形术球囊上装上一个纵向的微型刀片,已用于分叉、小血管或开口处的病变,支架内的再狭窄及有临床处理意义的无扩张性血管病变,临床效果良好;但令人信服的、随机分组的临床试验证实其利益。2002 年,首次报告了 X-Sizer 螺旋式粥样斑块切除装置(Endicor Medical,San Clementa,CA),2003 年,发表了多中心的临床研究结果,这种相对地较为简单地装置能用于伴有血栓的病变,急性心梗及大隐静脉桥内的病变。

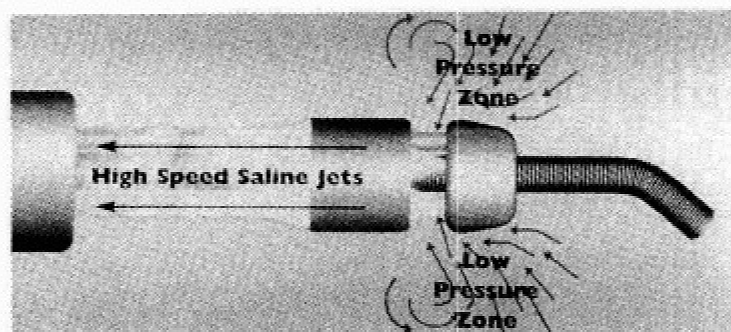
由于直接经皮冠脉介入治疗伴发的微血管内栓塞导致心肌坏死的发生率和临床意义越来越引起重视,使之有“栓塞保护”作用的装置已研制成功。首先由 FDA 批准的是 PercuSurge 系统(远端球囊闭塞及吸引装置)(Medronic-AVE,Santa Rosa,CA)(图 55-4D)。一项关键性随机的研究对比了大隐静脉旁路移植术与并用或不并用 PercuSunge 系统的直接经皮冠脉介入治疗的结果(The Safer Trial),共 801 例患者,并用远侧保护装置组的院内主要不良心脏事件几乎减少 50%(16.5% vs 9.6%,$P<0.001$)。有 Q 波的心梗患者从 2.2%减至 1.1%,无 Q 型心梗患者从 14.4%减少到 7.3%。加用远端保护技术包括采用各种不同的滤过器,在应用直接经皮冠脉介入治疗大隐静脉桥和急性心梗患者时,它可滤去动脉粥样斑块及血栓栓塞的残存物,与匹配的对照组比较可改善患者的预后。一组 650 例有大隐静脉旁路移植内病变者,进行直接经皮冠脉介入治疗应用了滤过器(the Filter wire,Scimed-Boston Scientific,Maple Grove,MI)并 Percusurge 远端闭塞及吸引装置的研究(图 55-4E),其围手术期急性心肌梗死,30d 的重要心脏并发事件(MACE)(9. 9% vs 11.6%)与 SAFER 临床研究中重要心脏并发事件发生率相似。用大隐静脉旁路移植直接经皮冠脉介入治疗患者的微血栓发生率为 80%,而一般非经挑选的直接经皮冠脉介入治疗患者的心肌型肌酸激酶同工酶(MBisoenzyme of Creatine Kinase,CK-MB)升高的发生率为 38%,有负面影响长期生存,以上结果提示,保护性措施对血栓症的防护在将来的直接经皮冠脉介入治疗中将会发挥更多的作用。

(二)金属支架:经 10 年的临床应用,显示出技术的优越性

没有一种技术像不锈钢冠脉内支架及后来的药物涂层支架那样对介入性心脏病有如此重大的影响。1986 年,Puel 在 Toulouse, Sigwart 在 Lausanne 首先给患者植入了冠脉内支架以预防再狭窄的发生,当时理论上尚未被证实。在美国,首先植入支架的是作者于 1987 年在 Emory 大学为一例冠脉内突然发生闭塞的患者,随后 Roubin 等在犬的实验研究中,获得了令人鼓舞的结果。欧洲医师最先用的是一种可自身扩张的网状支架,而 Emory 大学用的是一种置于球囊上外置线圈样的支架,即是随后上市的 Granturco-Roubin 可弯曲型支架(Cook, Ine. Bloomington, IN),1993 年被 FDA 批准用于突然或危及生命的冠脉内闭塞患者。这种支架为冠脉夹层破裂的处理的


A


B



C


D

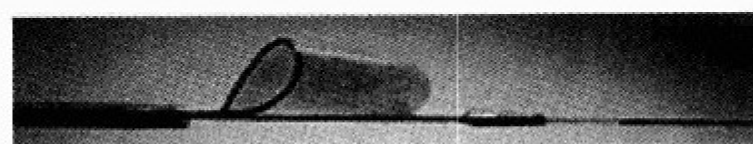

E

图 55-4　冠状动脉介入治疗新仪器

A. 导向性动脉粥样硬化斑块切除装置(Sinpson Atherocath Guidant,Temecular,GA)。一个以电池作为动力的马达带动电缆,使刀片旋转约 2 500r/min。B. 旋转式动脉粥样斑块切除钻锥(Scimed,Maple Grove,MN)及特殊的直径 0.23mm(0.009 英寸)不锈钢引导钢丝,其上有一个被钻石包埋的钻锥,转速为 150 000～200 00Cr/min。C. 血管内喷射流变血栓切除导管(POSSIS Medical,Inc. Minneapolis,MN);借助于 Bernoulli 的作用,高速喷射促使血栓吸入导管腔,并给予排除。D. PercuSuge 系统(Medtronic AVE,Santa Rosa,CA)用球囊闭塞随后将斑块碎片吸出,以达到栓塞的保护作用。E. 滤过器导管(Scimed-Boston Scientific,Maple Grove,MN),预示一滤过性器械与 PercuSurge 系统的比较 Stone,et al

有效方法,而使球囊血管成形术更安全,并可减少急症冠脉旁路移植的必要性。但是,应用这种支架,尽管常规应用抗凝剂肝素、华法林,依然有 5%～10%的患者血栓形成,而出血是一种普遍的并发症。Palmaz-Schatz 支架(图 55-5)(Johnson & Johnson Interventional Systems,Warren,NJ)对介入性心脏病来说,它是一种革命性的装置。根据二个非常严谨的随机临床研究,证明它可降低球囊扩张冠脉成形术的再狭窄发生率,1994 年获 FDA 批准上市,可用它治疗冠脉新的病变。第一年就给 10 万例患者植入了这种支架。用血管内超声证实以高压扩张球囊能完全扩开支架,及应用阿司匹林及 Ticlopidine 代替华法林,也能明显降低支架血栓形成率,并减少出血性并发症。这一关键性研究结果发表后,对支架的兴趣大大提高。一组无超声引导的支架植入患者,对应用阿司匹林及 Ticlopidine 与 Phenprocoumon(一种华法林的衍生物)(ISAR)进行了对比研究,结果显示前者 30d 时的心脏并发症及出血发生率均低于后者,提示这种简易的抗血栓形成技术是有效的。这些结果又被支架抗凝再狭窄(Stent Anti-coagulation Restenosis Study,STARS)研究所证实,阿司匹林及 Ticlopidine 合用组的支架血栓形成率明显低于单用阿司匹林或阿司匹林并用华法林组。这一结论又被给中或高危险患者用阿司匹林及 Ticlopidine 与口服抗凝药的多中心研究所证实,并建议多数患者服用 14d Ticlopidine 及阿司匹林就足以防止支架血栓形成。但后来出现了几篇与应用 Ticlopidine 有关的血栓栓塞性血小板减少性紫斑的报告,至少有 20 例患者死亡,随

之多数中心停用 Ticlopidine 而采用 Clopidogiel，它也是一种血小板 ADP 受体抑制药，药理作用类似而副作用很少。Clopidogiel 也有了与 Ticlopidine 相同的研究报告，在 Clopidogiel 阿司匹林支架介入性治疗随机协作研究(CLASSICS)中提示，如首次负荷量为 300mg，随后以 75mg/d 维持，Ticlopidine 组的中性粒细胞减少，血小板减少或早期停药的发生率明显多于 Clopidogiel 组。而 1 个月时的重要心脏并发事件则两组相似。目前，多数中心采用 300～600mg Clopidogiel 负荷量，当术前的治疗未能较长时间实施时，则每日加用阿司匹林 160～325mg，待支架植入后，则用 Clopidogiel 75mg 加阿司匹林维持 30d 至 6 个月(参见 Clopidogiel 治疗一节)(图 55-5)。

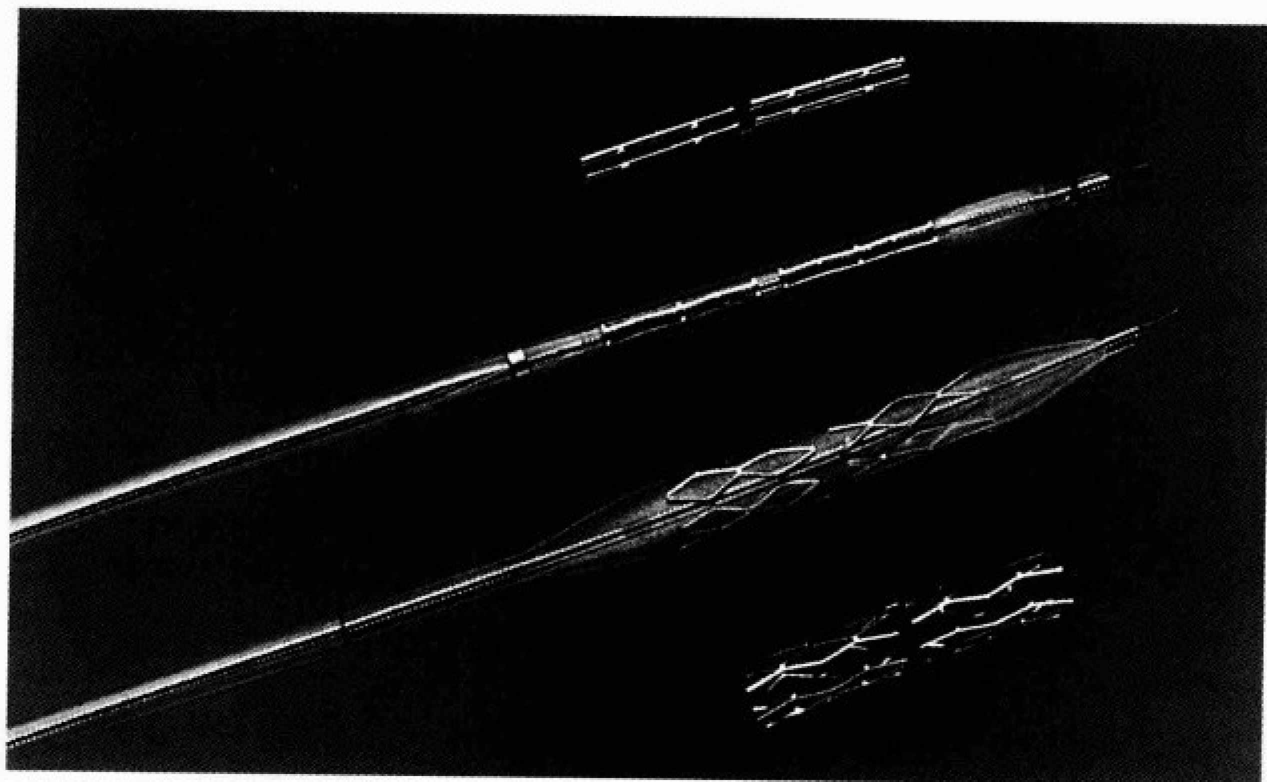


图 55-5 Palmaz-Schatz 冠脉支架(Johnson & Johnson 介入系统，Warren，NJ)

上面是一根置于球囊上未撑开的支架，用一鞘覆盖着支架，下面是一根去鞘，球囊已扩张的支架。这种与现用的支架比较，它较硬，但它使介入性心脏病学起了革命性的变化

许多有关支架的随机临床研究已采用两种抗血小板制剂治疗。比利时荷兰支架Ⅱ研究(BENESTENT Ⅱ)是一个重要的研究，它随机对比了肝素涂层 Palmaz-Schatz 支架与标准球囊扩张血管成形术的结果：支架组的 12 个月时的无合并症存活率(89% vs 79%)，再狭窄发生率(16% vs 31%，$P=0.0008$)均低于球囊血管成形术组，但 1 年后的费用，甲组则高 1 020 美元。这一研究又引发出了一个基本问题：是否选择性的支架植入技术适用于所有患者。长期随访的进一步分析提示对某些患者(不稳定性心绞痛，LAD 近端狭窄)患者来说，植入支架具有疗效和费用两种优势。为了探讨这一问题，又进行了选择性血管成形术与植入支架(OPUS-1)的随机临床研究，共 479 患者，随机分为支架植入组与球囊扩张血管成形术(必要时植入临时性支架)组，6 个月后支架植入组的死亡与心梗发生率，病变血管的再通术，均明显低于球囊扩张血管成形术组(6.1% vs 14.9%，$P=0.003$)，其费用也较低(10 206 美元 vs 10 490美元)。该研究中，前者 99%患者植入了支架，而后者 37%患者植入临时性支架，这一研究提示冠脉解剖学适用于支架植入而不宜用球囊扩张血管成形术加临时支架者，应常规植入支架，这一主张已为某些医师支持，当然这是在植入支架占主导的早期。常规植入支架的主张也被 EPISTENT 临床研究所支持，患者植入支架加 abciximab 组的病变血管再通率(8.7% vs 15%，$P<0.001$)及死亡率(0.5% vs 1.8%，$P<0.02$)均低于经皮穿刺冠状动脉腔内成形术组(临时支架加 abciximab)。新近有 29 个临床研究，对比了常规支架植入与经皮穿刺冠状动脉腔内成形术(结果不理想时加用临时支架)的结果也支持上述

主张。但该研究的结果表明，死亡率、急性心肌梗死及需冠脉旁路移植的患者则无差别。常规支架植入组的需重复直接经皮冠脉介入治疗的再狭窄发生率较低（差异率为0.59），且避免了约5%患者再次手术的必要性。许多可信的资料表明支持支架植入包括：直径3.0～4.0mm的冠状动脉，狭窄的大隐静脉桥，慢性完全性冠脉闭塞，无支架的介入性治疗后的再狭窄病变，以及急性心肌梗死。少数较有说服力的资料认为还可用于分叉处病变，直径≤2.5mm病变，长的病变，弥漫性病变，开口处病变及多支血管病变。冠脉支架的应用被ACC（American College of Cardiology）及其他报告详细审查。这一文献和新的研究成果为当代冠脉介入治疗的实践展示出广阔的前景，但未能提供关于药物涂层支架的资料。

（三）金属支架与冠脉旁路移植术在多支血管病变患者中的对比研究

多支血管病变的患者是否应用冠脉旁路移植术或直接经皮冠脉介入治疗的问题应受裸露金属支架植入与旁路移植手术、及药物涂层支架与冠脉旁路移植术的随机对比临床研究长期随访结果的极大影响。有关动脉重建治疗的研究[Arterial Revascularization Therapy Study（ARTS）]，在68个临床中心，共1 205例有多支血管病变的患者进行了裸露植入支架与标准冠脉旁路移植术的对比研究，随访1年，两组的死亡或心梗数无区别，而需重复介入治疗的患者在支架植入组较高；无死亡、急性心肌梗死及再次介入治疗的患者，手术组为89.4%，支架植入组75.2%，（$P<0.04$），但手术组1年的费用较高（13 645美元 vs 10 860美元）。在ARTS-支架植入组，后期并发症的发生率为26%，约为BARI及EAST对多支血管病变患者施行经皮穿刺冠状动脉腔内成形术组的一半，由于支架植入组减少了需要再次手术的病例数。与BARI类似，ARTS研究中用经皮穿刺冠状动脉腔内成形术治疗的糖尿病患者的死亡率，明显高于无糖尿病患者（6.3% vs 3.1%，$P<0.01$）。在一组病例数较少的在阿根廷进行的研究[Argentine Randomized Study of Stents versus PTCA in Multiversel Disease（ERACI Ⅱ）]，450例多支病变的患者随机分成2组，随访14.7个月，支架植入组的存活率（97.4% vs 92.5%，$P<0.015$）及无心梗数（97.7% vs 92.4%，$P<0.017$）明显高于经皮穿刺冠状动脉腔内成形术组，但支架植入组则有更多的病例需要再次血管重建治疗；两组所需的费用相似。欧洲和加拿大的53个中心进行了支架与手术的临床随机研究（SOS），500例多支血管病变患者施行了冠脉旁路移植术，488例用无药物支架，随访1年时支架植入组的血管重建病例明显高于冠脉旁路移植术组（21% vs 6%，$P<0.000 1$），死亡或有Q波心肌梗死病例数两组相似。2年时冠脉旁路移植术组8例死亡，支架植入组为22例，其中8例死于癌症。直接经皮冠脉介入治疗及冠脉旁路移植术都在不断地发展，重要的是无体外循环的冠脉手术，Ⅱb/Ⅲa血小板受体抑制剂，以及药物涂层支架等都未在这些研究中应用。

新近，对13个临床关于经皮穿刺冠状动脉腔内成形术与冠脉旁路移植术的研究资料进行综合分析，5年手术组的死亡率在仅为1.9%，此研究仅显示于多支血管病变者，外科手术的优越性在随访1或3年时，不明显，在5～8年时则很明显。总的说来，限于支架植入与手术的临床研究，存活率无差别，但所用的资料仅是随访3年的结果。

（四）药物涂层支架：新的战略优势

虽然金属支架在经皮穿刺冠状动脉腔内成形术治疗中能明显减小早期及后期的并发症，可支架内再狭窄对较广泛应用的穿刺性血管重建术仍然是一个主要障碍，特别是复杂的病变及某些临床病例中，有的再狭窄率可超过50%。虽然有许多目的在于减少新生内膜增生的系统性药的临床研究正在进行，在治疗新生的病变中，短距治疗可能起着重要的作用，其中最令人兴奋的是防止再狭窄的药物涂层支架。结合机械支架和局部的药理作用。许多药物目前正在试验中，其中最有指望的是具有抗增殖或抗新生物的物质。Sirlimus是一种免疫抑制性大，环内酯类抗真菌制药，它阻断细胞复制的GIS相。而Paclitaxel是一种微管拮抗药，其作用在GO/GI及GI/m位相。这两种制剂都能减少平滑肌的迁移和增殖，在临床随机研究中都提出有效地降低再狭窄的发生率。在这些研究中，用的是涂层支架（制剂与聚合体结合粘涂在支架上）。资料最全、随访时间最长的是Sirlimus涂层支架。45例血管直径为3.0～

3.5mm，有新的病变，其长度<18mm，植入该种支架后2年，无支架内再狭窄或血栓形成。在RAVEL（Randomized Study with Sirlimus Coated Bx Velocity Balloom-Expandable Stent in the Treatment of Patient with denovr Native Coronary Artery Lesions）研究中，19个国际中心，238例患者随机分为单纯金属支架与Sirlimus涂层支架组，6个月后89%患者进行了冠脉造影随访，平均病变长度为9.6mm，19%患者有糖尿病，约40%患者有稳定性心绞痛。在Sirlimus涂层支架组中，无一例发生≥50%血管腔的再狭窄，而单纯支架组为27%，$P<0.001$。糖尿病患者的再狭窄发生率为0% vs 42%（$P<0.02$）。没有支架内血栓形成，一年的重要心脏并发事件在药物涂层组为5.8%，而单纯金属支架组为20%（$P<0.001$）。总的差别在于后者需要更多的血管重建术。但在美国SIRIUS多中心随机临床研究中，1 058例病变长度为>15～30mm，由中心实验室测量的平均长度为14.4mm的患者，随机分成Sirlimus支架组与单纯Bx Velocity支架组，其结果未能像REVEV研究那样，单纯性病变患者无再狭窄发生。用Sirlimus的支架，支架内的再狭窄发生率可从非药物支架组的35%减少至3.2%（$P<0.001$），若将支架边缘（支架近及远端的5mm）也算在内，这一差别降低，但依然很显著（再狭窄从37%降低至9%，$P<0.001$），靶血管病变的重建术由17%降至4%（$P<0.001$），重要心脏并发事件由19%降至7%（$P<0.001$）。SIRIUS研究与RAVEL研究比较，SIRIUS组患者的血管病变较长，并发多糖尿病，（25% vs 19%）及具有其他危险因素（如高脂血症及高血压）的患者多。基于上述这些相当安全和有效的资料，Sirlimus涂层支架于2003年被FDA批准在美国上市。

有一些临床研究报道了paclitaxel涂层支架应用的结果。在TAXUS Ⅰ研究中，安全试验包括61例患者，paclitaxel组无再狭窄发生而非药物支架组为11%。在TAXUS Ⅱ国际性研究中，532例患者，随机分为非药物支架组（15mm金属支架）及二种paclilaxel聚合物配方之一的支架组（缓释放与中度释放）。再狭窄的发生率在缓释放paclilaxel支架组为2.3%，中度释放组为4.7%，而非药物金属支架组为20%（$P<0.002$）。paclilaxel组并没有增加支架内血栓形成或动脉瘤的发生率。在美国进行的TAXUS Ⅳ多中心临床研究，1 000例以上的患者随机分成paclilaxel支架组与单纯金属支架组，并有冠脉造影及临床随访观察资料，获得了与SIRIS相类似的结果，继而获得FDA的批准。TAXUS Ⅲ的研究报道了紫杉醇包覆支架系统（paclitaxel-coated stent ）用于28例支架内再狭窄的患者，其中8例发生不良的心脏事件（ 29%）。欧洲报道了sirolimus-eluting-stent支架植入支架内完全性闭塞的16例患者的经验，其中3例（19%）发生不良心脏事件。在26例较简单的支架内再狭窄患者，植入Sirlimus涂层支架后1年，只有一例发生再狭窄。这些有限的经验说明，药物涂层支架间的短程治疗的失败或差距，主要与后期发生的心脏事件相关。虽然药物涂层支架有很大的前途，但仍有许多工作要做，如何确定怎样才能使患者获得最大的益处。自从在随机临床研究中决定临床终点前常规应用血管造影术以来，不同的心脏事件可能被放大。在临床实践中，药物涂层支架与新式单纯金属支架之间的临床差别似乎已明显减少。有关它们用于较为复杂病变患者的对比研究资料，目前极少见到，甚至无资料可以利用。这些复杂病变包括分叉处病变，完全闭塞病变，病变长于30mm或血管直径≤2.5mm处病变，大隐静脉桥内病变及多支血管病变，很清楚这较高的技术费用，健康保险公司仅支付一部分，这就限制了对一些多支血管病变 /多病变患者的应用。一个随机、现代手术与Sirlimus涂层支架在糖尿病多支血管病变患者的对比研究，以5年死亡率为其终点，已被提出。它可能对将来的治疗具有指导意义。同样需要对非糖尿病患者的类似的研究。

（五）辅助性治疗措施

1. *抗血小板治疗* 噻烯吡啶类（Thiopyridines）：氯吡格雷（Clopidogrel）通过阻滞磷酸腺苷受体（ADP）（ P_2Y_{12}）抑制血小板的聚集及降低血小板的活性，易耐受且副作用少，其作用至少与噻氯匹定（Ticlopindine）相似，已常规与阿司匹林合用于支架植入前。新近证据提出，它也可用于无支架植入的直接经皮冠脉介入治疗。虽然，在2h内产生显著地抑制磷酸腺苷受体诱发的血小

板聚集的初次剂量为525～600mg，而通常用的负荷量为300mg，且在24h内即能产生最大的血小板抑制作用。在CREDO（Clopidogrel for the Reduction of Events During Obseravtion）临床研究中，在直接经皮冠脉介入治疗前至少6h应用Clopidogrel的患者，28d时，相对危险性可减少39%（$P=0.051$），而介入治疗前6h以内给予300mg负荷量的患者，则无这种益处。直接经皮冠脉介入治疗后应用1年Clopidogrel，缺血性不良事件相对减少27%（$P=0.02$）。这些发现又被直接经皮冠脉介入治疗（PCI-CURE）研究得出的相似结果所补充和扩展。新近的报道提示，在体重指数较高者，可能难以足够地抑制血小板聚集，此外，对Clopidogrel不敏感的病例报告，比以往所想地较为普遍，这两个因素都有助于支架内血栓形成。越来越多的证据提示，常规施行直接经皮冠脉介入治疗患者，推荐应用Clopidogrel从支架植入后2～4周以上，也有可靠的证据说明，因近距治疗康复较慢的患者，可延长其应用期。药物涂层支架植入后推荐应用3～9个月。

2. Ⅱb/Ⅲa血小板受体抑制药　在介入性心脏病学家的许多治疗措施中，强有力的血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体抑制药就是重要的项目。首先被FDA批准的是单克隆抗体Abciximab（Reo Pro，Centocor，Malrern，PA），它能降低高危险患者血管成形术后的缺血性并发症及后期临床事件。另一种被FDA批准的Ⅱb/Ⅲa受体抑制药，不同于abciximab抗体，是竞争性抑制药——Eptifibatide（Integrilin，COR Therapeutics，San Francisco，CA）是一种肽，而Tirofiban（Aggrastat，merk，White House Statin，NJ）是一种小的非肽分子。两者都能降低冠脉介入性治疗及急性冠脉综合征患者病死率，或非致死性心梗发生率，（图55-6）。

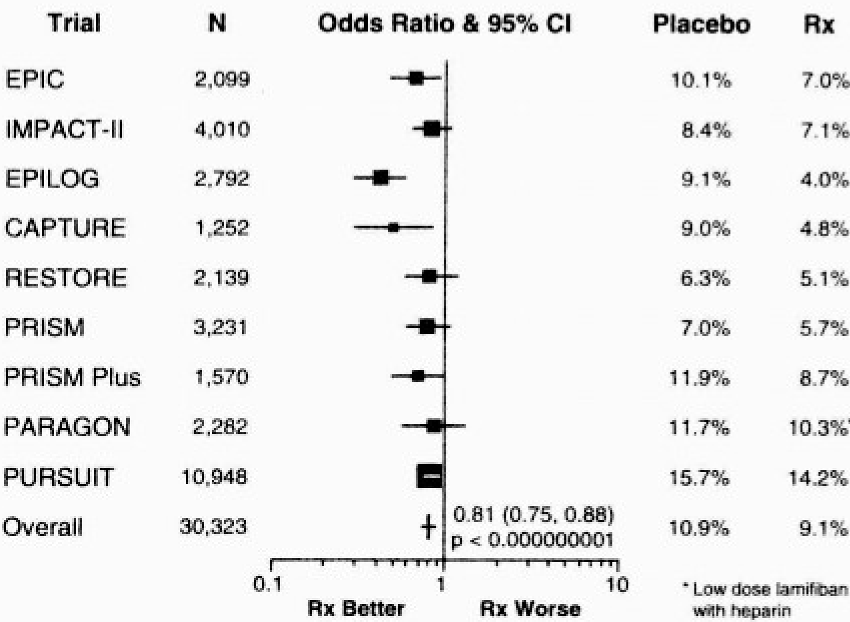


图55-6　显示九个大系列有关Ⅱb/Ⅲa血小板受体抑制药对经皮穿刺冠状动脉腔内成形术，或不稳定性心绞痛/无Q波性心肌梗死，临床随机研究的差异率及95%可信限比较

患者总数为30 323例。经证实，30d的死亡或心梗数下降19%（Topol）

首次较大的研究是给冠脉介入治疗患者应用Abciximab，在555例急性冠脉综合征患者，首先注入负荷量后静滴维持组，结果显示，3年的死亡率明显下降。19个临床随机研究，共20 137患者，在直接经皮冠脉介入治疗中应用Ⅱb/Ⅲa制剂，结果证明，它显著而持续地降低死亡的危险性（20%～30%）。对于有或无急性心梗及有无支架植入的患者，相对危险性的降低是相似的。最近，回顾了已被FDA批准的三种Ⅱb/Ⅲa受体抑制药应用于急性冠脉综合征的疗效。结果显示，在穿刺性冠脉介入治疗前或当中应用任何一种抑制药，都能有效地降低死亡率或心梗发生率（图55-7）。在多数临床中心，在高危险患者中的应用日益增多，但因出血性并发症及费用较高使应用开

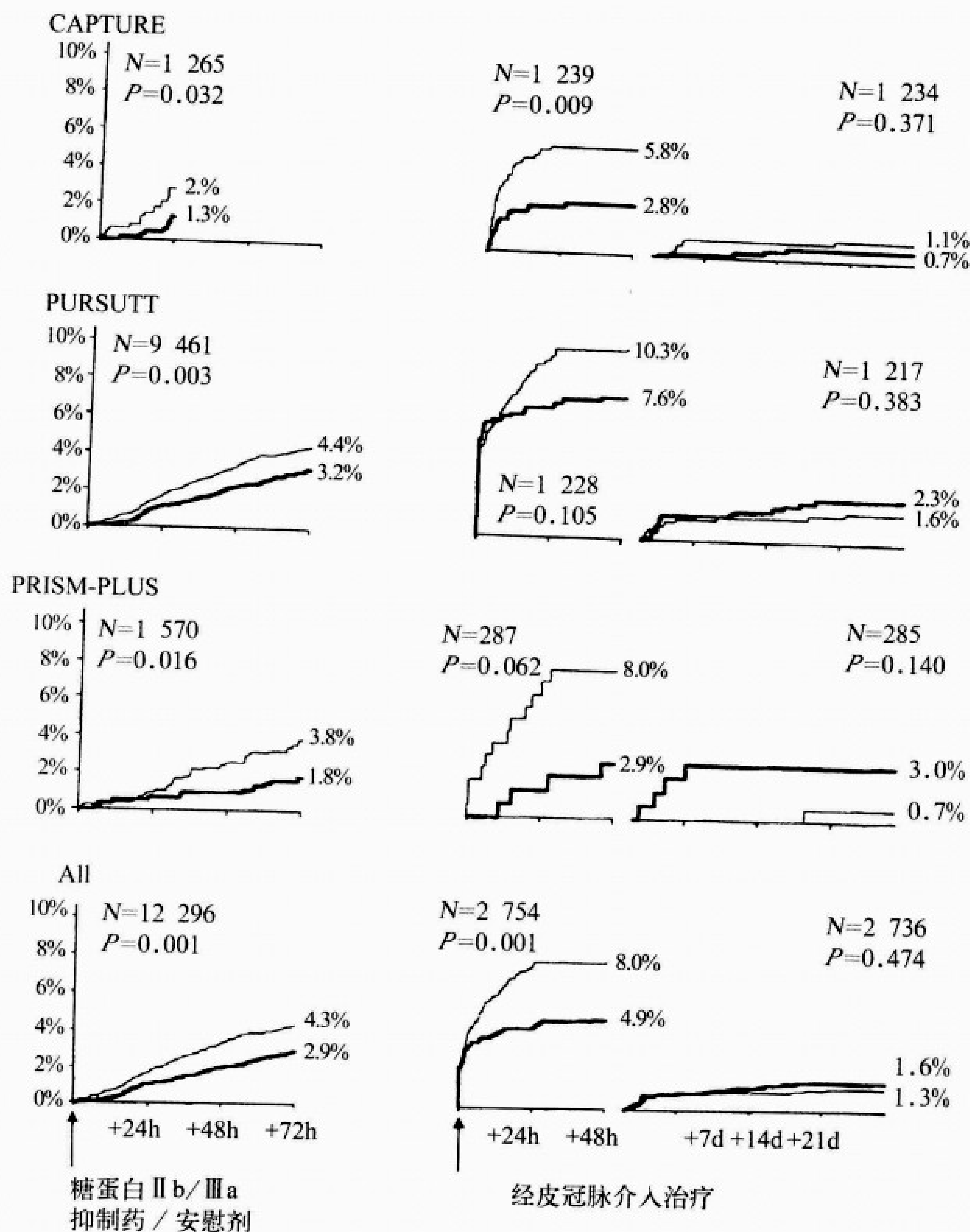


图 55-7 Kaplan-Meier 曲线图表示应用糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 抑制药(粗线)与安慰剂患者累计病死率或非致死性心梗发生率

资料来自:CAPTURE,PURSUIT 及 PRISM-PLUS。左图显示直接经皮冠脉介入治疗或(及)冠脉旁路移植术后,初期药物治疗的事件发生率,中间图显示术后 48h 直接经皮冠脉介入治疗组患者的事件发生率,术中或术后短期内均应用药物治疗;右图显示直接经皮冠脉介入治疗后最初 48h 事件发生率,该期间患者均无药物治疗。每一个时间段开始时,事件发生率重新调整为 0%,任何存活的患者都算在下一个时间段内。在 PURSUIT 研究中,与手术无关的心梗是以 CK-MB 测定值高于正常上限(ULH)为依据的。在连续的 CAPTURE 与 PRISM-PLUS 研究中,在用药治疗期间,当 CK 或 CK-MB 高于正常上限 2 倍时才考虑为心梗。在所有三组临床研究中,与手术有关的心梗必须是 CK-或 CK-MB 测定值高于正常上限 3 倍以上(引自:Boersmaetal)

始下降。EPISTENT 试验(Evaluation of Platelet Ⅱb/Ⅲa Inhibitors of Stenting)对植入支架或球囊扩张成形术患者应用 Abciximab 治疗进行了评估。6个月时,支架+Abciximab 组的终点死亡率或心梗发生率为5.6%,而支架+安慰剂组为11.4%($P<0.001$),经皮穿刺冠状动脉腔内成形术+Abciximab 组为7.8%(图 55-8)。在糖尿病患者有更多优势,abciximab 与支架的联合应用可降低靶血管的重建率(8.1%),与支架加安慰剂组相比(16.6%;$P=0.02$)或球囊扩张成形术加 abciximab (18.4%;$P=0.008$),此效益持续1年。用 abciximab 治疗的患者靶血管的重建率降低的机制不清楚。以前的报告认为 abciximab 不能防止新生内膜的增生或减少支架内的再狭窄,然而,EPISTENT 却可以,因而提出是否所有糖尿病患者,进而所有植入支架的患者都应该用Ⅱb/Ⅲa 血小板抑制药。最近,对6个大系列研究中的糖尿病患者进行了统计学分析,直接经皮 冠脉介入 治疗 +Ⅱb/Ⅲa 抑制组的30d死亡率从4.0% 降至1.2%,$P=0.0002$。新近报告了植入支架时应用 Tinofiban 与 Abciximab 的一例对一例的对比研究,结果显示 Tinofiban 于30d时有较高的不良事件,但6个月时两者相似。Abciximab 能改善急性冠脉综合征者的预后,与降低心梗发生率相关。这些药物在已植入支架患者中进一步应用的研究可说明这些重要的问题。显然,这些有效的新策略,为提高经皮穿刺血管重建术的安全、有效性提供了可能。最近,从 CAPTURE 出版的资料中已表明,不稳定性心绞痛患者应用Ⅱb/Ⅲa 受体抑制药——Abciximab 获益的倾斜度。在基础肌钙蛋白增高的患者应用 Abciximab 治疗,其死亡或心梗发生率明显低于安慰剂(9.5% vs 23.9%,$P=0.002$),在肌钙蛋白正常的患者,则差别不明显(7.5% vs 9.4%,$P=0.47$),换言之,在无肌钙蛋白增高的患者,治疗对死亡或心肌梗死的危险无益。对单支血管病变患者,其死亡、心梗及急症介入治疗数均无差别,而对复杂病变患者,则不同(ACC/AHA,ClassesB2 and C);在安慰剂组的终点发生率为19.1%,而 Abciximab 组为11.5%($P=0.03$)。同样有兴趣的是,经皮穿刺冠状动脉腔内成形术后病变动脉血流低于 TIMI 3 级者,30d 的死亡及心梗发生率,在安慰剂组为11.5%,而 Abciximab 组为4.1%,表明 Abciximab 对术后发生的缓慢血流有促进、改善作用。这些研究表明,Ⅱb/Ⅲa 受体抑制药似乎对顽固性不稳定性心绞痛,复杂的解剖学病变及血流缓慢的患者都有较好的疗效。且有助于决定这些药物的治疗对象。

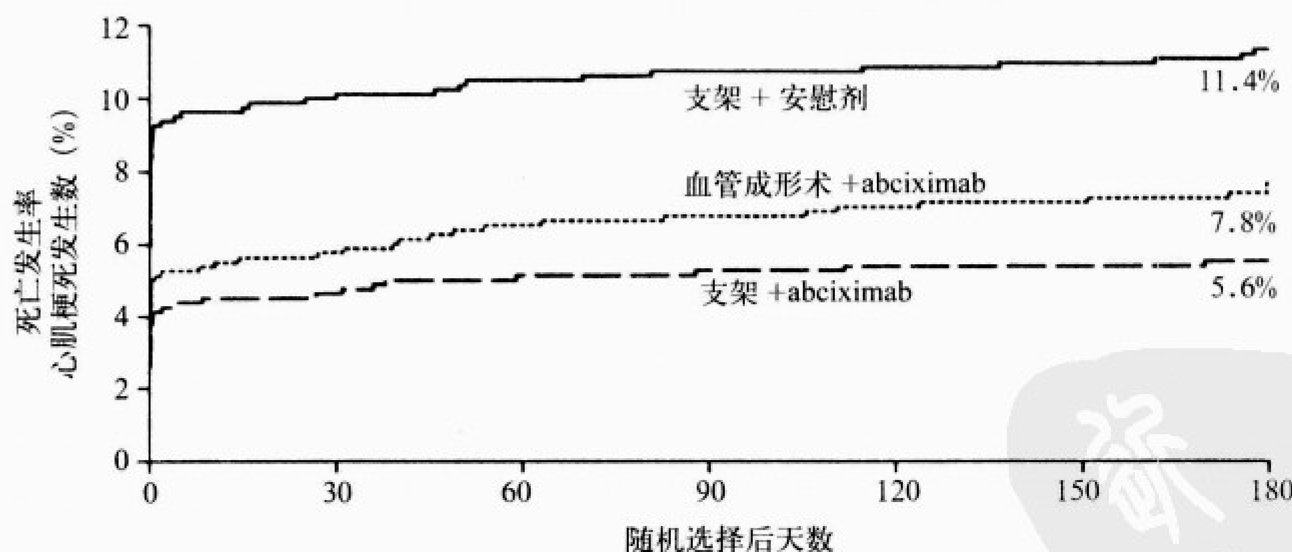


图 55-8 Kaplan-Meier 曲线图来自 EPISTENT 研究

它是根据治疗设计,随机研究6个月内综合的终点死亡或心梗患者病例数。综合的终点死亡或心梗数,在支架植入+Abciximab 组与支架+安慰剂组间差别非常显著 $P<0.001$,血管成形术+Abciximab 与支架植入+安慰剂组间的 $P=0.01$,而血管成形术+Abciximab 与支架植入+Abciximab 组间 $P=0.07$(引自:lincoff et al)

3. *凝血酶抑制药* 在直接经皮冠脉介入治疗术开始用于临床的前 20 年，未分级肝素（Unfractioned haparin，UFH）被用为凝血酶的抑制药；但低分子量肝素（LMWH）的出现，ACC/AHA 在治疗不稳定性心绞痛的指南中，被推荐为抗凝血酶抑制药的选择（a class IIA recommendation），FDA 批准了三种直接地凝血酶抑制药用于直接经皮冠脉介入治疗中，要求介入性心脏科医师为复杂患者的不同的人群提供了最佳的抗血栓治疗。显然，未分级肝素有许多不足之处，它包括非线性的抗凝动力学，需要抗凝血Ⅲ辅助因子，不能灭活血块边缘的凝血酶，激活血小板，刺激抗体形成及凝血酶原反跳现象 。选择未分级肝素作为经皮穿刺冠状动脉腔内成形术的抗凝药时，则要监测活化血凝时间（activated coagulation time，ACT））。未用 Ⅱb/Ⅲa 抑制药者，理想的 ACT 约为 300s，已用Ⅱb/Ⅲa 抑制药者，应是 200～250s。某些研究者提出，支架植入患者的 ACT 可安全地减少至 200～250s，以减少出血的危险。

低分子量肝素（LMWH），分子质量为 4 000～6 000Da，灭活凝血酶的作用较未分级肝素弱，但更易结合Ⅹa 因子，根据所用低分子量肝素制剂的不同，抗Ⅱa：抗Ⅹa 的比率自1：2～1：4。低分子量肝素比未分级肝素更易被生物利用。不易被血小板第 4 因子抑制，不易引起血小板减少，且因它具有预期的抗凝效果而减少了实验室监测的次数。但由于缺乏监测低分子量肝素活性的简易方法。阻碍了心脏病学家广泛地应用于直接经皮冠脉介入治疗；他们习惯于应用只要测定活化血凝时间就可监控未分级肝素。National Invertigators Collaborating an Enoxapanin（NICE-1）低分子量肝素用于直接经皮冠脉介入治疗的非随机临床研究结果表明，静注 Enoxapanin 1mg/kg 的随访结果与 EPISTENT 研究的安慰剂组相似。NICE-4 的研究显示，加用 Abciximab 与较小剂量（0.75mg/kg）Encoxaparin 静注是安全而有效的，虽然 ＞0.5U/ml 低分子量肝素能达到抗-Xa 的水平已提出，但用于直接经皮冠脉介入治疗的理想的方案仍未确定。在 242 例直接经皮冠脉介入治疗患者中，97％一次静注 0.5mg/kg 的 Encoxaparin 是安全的。一次应用 60U/kg dalteparin 加 abciximab 仍有良好的效果。而 40U/kg 的剂量则增加了围手术期血栓形成的发生率。The Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin Revasculation and Glycoprotein Ⅱb/Ⅲa Inhibitor（SYNERGY）研究，将评价低分子量肝素与未分级肝素加Ⅱb/Ⅲa 抑制药对高危组患者的疗效。如应用低分子量肝素 8h 内施行直接经皮冠脉介入治疗，则无需再给药物，如在 8～12h 行直接经皮冠脉介入治疗，则再一次静注 Enoxaparin 0.3mg/kg 或 40U/kg Dalteparin。现在应用的两种低分子量肝素，enoxaparin and dalteparin，其分子量，药物动力学及抗Ⅱa：Ⅹa 比率略微不同。很明显，为了指导这些药物在不同患者施行直接经皮冠脉介入治疗中应用，进一步研究实属必要。

直接凝血酶抑制药（direct thrombin inhibitor，DTI）比伐卢定 Hirulo（Bivalirudin）于 2000 年被 FDA 批准用于高危组的直接经皮冠脉介入治疗患者，但是，Hirudin、Argatroban 及 Lipirudin 是三种被 FDA 批准的肝素，引起血小板减少症。直接凝血酶抑制药的优点是只要测定 ACT 则可监控其活性，能灭活血块周边的凝血酶，用药安全。随机对比了 UFH 与 Bivalirudin 在 4 098 例不稳定性心绞痛患者的疗效。初期的分析所得的结果极为相似。但再分析同工酶样品时，则发现 7d 时，应用 Bivalirudin 患者的缺血性终点下降 22％（$P=0.039$），出血性并发症也减少。现在，有许多以植入支架直接经皮冠脉介入治疗经验报告，REPLACE-1（the Randomized Evaluation of Percutaneous Coronary Intervention Linking Angiomox to Reduced Clinical Events）的临床研究，直接经皮冠脉介入治疗时静注 Bivalirudin 0.75mg/kg 后以 1.75mg/（kg・h）滴注维持，结果显示其不良事件及严重出血明显低于未分级肝素。REPLACE-Ⅱ 的研究表明，Bivalirudin 与 UFH 加 Abciximab 比较，前者并不比其他较昂贵的凝血酶抑制药差。综合上述研究结果表明，直接经皮冠脉介入治疗中应用 DTI（主要为 Bivalirudin），如应用 UFH 一样，可有效地防止缺血性并发症，对某些应用 UFH＋Ⅱb/Ⅲa 的患者，则可减少出血性危险。研究结果提示，对某些复杂的病例，如有高度出血危险的患

者，肾衰竭者及(或)有肝素诱导的血小板减少症者，或许最好用一种直接凝血酶抑制药治疗。而对于肌钙蛋白阳性、糖尿病、有血栓性病变及有ST段抬高的心梗患者，可能最好采用间接凝血酶抑制药或Ⅱb/Ⅲa血小板受体抑制药。决定DTIs与Ⅱb/Ⅲa抑制药合用的安全性和有效性，则有待进一步研究。

4. *经皮穿刺冠脉介入治疗(直接经皮冠脉介入治疗)前后的药物治疗* 在直接经皮冠脉介入治疗术中或术后立即应用不直接作用于凝血或血小板的不同制剂，能改善患者的预后。术前应用statin治疗，可降低植入支架后心梗的发生率，可提高30d，6个月及1年的生存率，独立于患者的特性。同样，在选择性的直接经皮冠脉介入治疗中应用β阻滞药治疗，也可提高1年存活率，独立于心室功能不良、糖尿病、高血压或心梗史(3.9% vs 6.0%，$P=0.0014$)。许多口服制剂已进行了小样本的临床试用，亦可降低再狭窄的发生率，这些药物包括Pioglitazone，Sirolimus，Cilostazol，治疗癌症的化学制剂，系统性免疫抑制药，以及抗氧化药，其中某些制剂正在进一步研究。应用无根基净化剂-N-乙酰半胱氨酸(痰易净)，及选用多巴胺-1(DA_1)受体激动药非诺多泮(Fenoldopam)，对预防对比剂性肾病有不同的作用。(见并发症一节)。

5. *血管内超声* 血管内超声(intravascular ulrtasound，IVUS)也已在某些中心广泛用来评估冠脉病变程度，和评价器械和球囊治疗的效果，但由于费用的增加而限制了该技术的应用。虽然IVUS对介入性心脏病学的发展，对再狭窄的了解以及对困难病变的评估上有显著的作用，但在多数中心，其常规应用还是受到限制的。

6. *冠脉内短距离放射治疗* 用β及γ发射体的血管短距离放射治疗，于2000年被FDA批准，改革了血管内再狭窄的治疗，并对冠脉及大隐静脉桥内病变的处理提供了极好的技术(见支架内再狭窄一节)。这一技术对预防再狭窄的未来的作用，将取决于药物涂层支架的作用及应用的范围，短距离放射治疗除应用于支架内再狭窄外，可能还可用于外周血管病变。

四、冠状动脉介入性治疗的指征

通常，当为患者选择应用直接经皮冠脉介入治疗时，应保证术者能进行该手术，成功率极高，明确心肌缺血性症状或体征的原因是冠脉病变。进一步应考虑，与冠脉旁路移植术或内科治疗比较，血管重建手术后早期或长期的危险性和持久性。对于血管重建的估计还应考虑可能发生的事件，以后突然发生的血管闭塞，再狭窄及不完全性的血管重建术。此外，我们不能忽视初次介入术的费用，并发症及随后需要再次血管重建术等。ACC/AHA(American College of Cardiology/American Heart Association)的经皮穿刺冠状动脉腔内成形术及冠脉旁路移植术手术指南为这些问题提供了详细地分析资料。ACC/AHA在直接经皮冠脉介入治疗的指南中所推荐的，用于轻度或无症状及中度或重度症状患者的分级治疗方案，概述如表55-2。

表55-2 ACC/AHA指南所推荐的，直接经皮冠脉介入治疗的无症状性缺血或属Ⅰ级心绞痛患者的分级

Ⅰ级(证据程度：B)	无糖尿病，有一支或多支冠脉一处或多处明显病变者，直接经皮冠脉介入治疗的成功率极高，手术危险性低，血管应包涵大片可见的心肌
Ⅱa(证据程度：B)	除了处于危险的心肌面积属中等大小，或患者是治疗中的糖尿病者外其余与Ⅰ级相同
Ⅱb(证据程度：B)	3支或多支冠脉病变适合用直接经皮冠脉介入治疗，且成功率极高，危险性低；血管至少包涵中等程度的可见心肌面积；有缺血证据
Ⅲ级(证据程度：C)	小面积的心肌处于危险状态，无缺血性表现，直接经皮冠脉介入治疗的成功率很低，无缺血性症状，左主干<50%狭窄病变，增加直接经皮冠脉介入治疗的危险性。

(一)患者的选择

1. *单支血管疾病* 许多有症状的单支冠脉病变，且解剖学上又适宜的患者，穿刺性血管重建术是有吸引力的选择。然而，有少数的对比研究将血管成形术与冠脉旁路移植术或内科治疗比较；其存活率并无显著的统计学差别。在Emory

大学，于1988年，新诊断的单支冠脉病变有692例，其中的46%进行了经皮穿刺冠状动脉腔内成形术，50%内科治疗，4%进行了冠脉旁路移植术。自1980－1991年，Emory共有7 604例单支冠脉病变者进行了经皮穿刺冠状动脉腔内成形术，成功率为90%，并发症很少发生（有Q波性心梗为0.8%，急症冠脉旁路移植术组为1.7%；死亡为0.2%）。在这些单支冠脉病变患者中，1.5年及10年存活率分别为99%、93%及86%，其中80%、69%及58%的患者未做再次经皮穿刺冠状动脉腔内成形术；此组患者的1.5年及10年存活率分别为92%、87%及77%。Duk Data Bank的资料，单支冠脉病变患者的经皮穿刺冠状动脉腔内成形术5年存活率的95%，而冠脉旁路移植术为93%。

ACME的研究提示，与药物治疗组比较，单支冠脉病变患者进行经皮穿刺冠状动脉腔内成形术后6个月，生活质量的改善，心绞痛的发作减少及劳动强度改善可连续3年。显然，对这组患者，经皮穿刺冠状动脉腔内成形术只能改善症状，但不能延长寿命。然而ACME的资料提示，当时，应用经皮穿刺冠状动脉腔内成形术，术后6个月轻度增加了急性并发症的危险性（急症冠脉旁路移植术2%，Q型心梗1%）及再次血管重建术的病例（23% vs 9%），但术后3年，其后期的血管重建率则无差别。

Kansas市报道了704例单左前降支病变患者的血管重建的结果。2年的病死率，经皮穿刺冠状动脉腔内成形术组为3.9%，支架组2.6%，左内乳动脉旁路移植组（LIMA-LAD）为1%（$P=0.33$）。再次手术者分别为30%、24%及5%（$P=0.001$）。在药物，经皮穿刺冠状动脉腔内成形术及手术治疗（Medicine，Angioplasy，or Surgery Study，MASS）对单左前降支病变患者的随机对比研究中表明，5年的心梗发生率或病死率无区别，但手术组的后期事件发生率较少。在一组病例数较少的单左前降支病变患者研究表明，经皮穿刺冠状动脉腔内成形术组与内乳动脉旁路移植组的病死率或心梗率无差别，但经皮穿刺冠状动脉腔内成形术组有较多的重复血管重建术（25% vs 3%，$P<0.01$）。一组120例单左前降支冠脉病变患者的随机研究对比了支架植入与球囊血管成形术的结果。1年的无事件存活率，支架组为87%，经皮穿刺冠状动脉腔内成形术组为70%（$P=0.04$），再狭窄发生率分别为19%比40%（$P=0.02$）。

220例左前降支冠脉近端严重狭窄的患者，进行了支架植入与介入性旁路移植手术的随机对比研究，MACE（严重的急性冠脉事件）的发生率，支架组显著高于冠脉旁路移植术组（31% vs 15%，$P=0.02$）。其差别主要是由于再狭窄的再次手术（29% vs 8%，$P=0.003$），死亡或心梗例数在支架组为3%，冠脉旁路移植组为6%（$P=0.50$）。对单支冠脉病变进行药物涂层支架植入，与冠脉旁路移植术的对比研究尚未见到报道。但涂层支架植入使直接经皮冠脉介入治疗的低再狭窄发生率，及减少病变血管的重复手术率，使其成为更有吸引力的方法。在RAVEL研究中的糖尿病患者组，植入密码支架（Cypher stent）者无1例发生再狭窄，而在SIRIUS研究中，植入密码的糖尿病患者中，18%发生再狭窄，而植入普通金属支架的糖尿病患者，则有50%再狭窄发生率（$P<0.001$），长期的随访及预后分析正在进行，将会获得更重要、更多的资料。

克里夫兰临床医院（CCF）分析了再次手术对决定因心脏病治疗在2年中所需费用的重要性后指出，当再次手术的可能性很低时，经皮冠脉介入治疗比内科或冠脉旁路移植术的费用更具成本效益。这一分析的结果，使医师对有多支或复杂病变，也可能是复发的患者，更倾向用足够的积分法与单支冠脉病变行经皮穿刺冠状动脉腔内成形术的患者的成本效益作比较。

2. 多支血管性疾病　对多支血管病变采用穿刺性冠脉介入术在世界范围内的急剧增加，主要由于血管成形技术的改善和新仪器设备的发展。然而选择合适的患者需要进行多方面的分析，它包括引起缺血病变的利弊评估，完成计划的可能及生理性血管重建的持久性，也要评估手术和内科治疗所需的费用。

总之，如经皮穿刺冠状动脉腔内成形术指南中所述，选择为介入治疗的患者是有症状的、有缺血证据、需要非心脏手术、自心脏停搏或恶性心律失常中恢复过来者或有理想的解剖学。患者的叙述必须考虑，因为多血管性疾病患者，需要再次手

术的较普遍，多血管性疾病穿刺性冠脉介入术疗法的积分(见表55-1)。完全成功的血管重建，已经显示出有极好的长期效果．血管成形术后，较少需要后期的介入治疗。但这样完全成功的病例由于存在冠脉完全性闭塞，非危急的狭窄及弥漫性病变而并不常见。在1985－1986年NHLBI经皮穿刺冠状动脉腔内成形术登记的病例中、多血管病变患者中达到完全的血管再通率仅为19%。在Emory大学，施行的10 783例CPI患者中，达到完全的血管再通率在单支血管患者为84%，2支血管病变者为25%，但3支血管病变患者仅5%。在EAST报告中，经皮穿刺冠状动脉腔内成形术患者获得血管再通指数段(index segments)为71%。Culprit-lesion血管成形术很清楚是一种可以采用的手术，但必须小心避免术后明显的残留缺血。在EAST的研究中反映出同样的结果，在选择为经皮穿刺冠状动脉腔内成形术患者的高优先病变中的血管再通率为96%，手术(冠脉旁路移植术)组为99%，所谓高优先病变是指位于冠脉近端的70%～100%狭窄或在≥2.5mm的大冠脉内。这一结果与EAST研究3年时的经皮穿刺冠状动脉腔内成形术及冠脉旁路移植术的主要终点结果相似，无严重狭窄的全部指数段的同等频率为70%～100%。(82% vs 82%)。最近发表的来自BARI的资料表明，预期中的不完全性血管重建与5年的心源性死亡或其他死亡/心梗无关，但与冠脉旁路移植术的危险相关。

直接经皮冠脉介入治疗危险性的增加，与下列因素有关：不稳定性心绞痛；老年人，左心室功能差，广泛的冠脉病变，同发病的情况(Comorbid condition)及女性。在Emory大学，1、2及3支血管病变的住院病死率分别为0.2%、0.4%及1.2%($P<0.000\ 1$)，需要急症旁路移植手术者分别为1.7%、3.0%及3.2%。一般，介入疗法的危险性直接与突然发生冠脉闭塞的概率和后果有关。在多支血管病变患者，左心室功能受损发生率高，穿刺性介入治疗并植入支架，可显著改善结果。华盛顿医院中心报告了连续398例多支血管病变患者植入支架后，住院及长期随访的结果提示，多支血管病变与单支冠脉病变植入支架的结果相似，病死率分别为(1.4% vs 0.7%，$P=0.26$)，再次血管重建术(20% vs 21%，$P=0.73$)及Q波心梗发生率(0% vs 1.2%，$P=0.02$)。所有无事件的存活率也相似。虽然许多随机对比研究显示经皮穿刺冠状动脉腔内成形术与冠脉旁路移植术的长期随访病死率无差别，但BARI的研究报道表明，治疗中的糖尿病患者的5年病死率，在经皮穿刺冠状动脉腔内成形术组明显高于冠脉旁路移植术组(35% vs 19%)。然而在EAST研究的糖尿病患者中，血管重建术后随访8年，其结果无差别。BARI的研究发现了糖尿病患者有关血管成形术的安全性问题，他们常有弥漫性多支血管病变，更易发生再狭窄，病变发展更快，以及在许多病例不易识别再复发性缺血。ARTS提供了警告性的论点，多支冠脉病变糖尿病患者，植入支架后的病死率大约是非糖尿病患者的2倍。(见球囊扩张血管成形术的随机临床研究)。对多支冠脉病变患者，应用费用更高的药物涂层支架的预后和成本效益的分析研究，需要进一步探讨。

3. 无ST抬高的急性冠状动脉综合征　不稳定性心绞痛患者，大部分采用冠脉介入性治疗，它就增加了围手术期的缺血性并发症(第见51章)。经精致的血管镜证实，这些并发症与血栓形成，复杂斑块的破裂有关。这就导致许多术者寻求稳妥消除缺血的方案，或应用抗心绞痛治疗，凝血酶抑制药及抗血小板药治疗，等患者病情稳定数日后，再进行介入治疗。(特别是在血管造影证实有冠脉内血栓者)。对不稳定性心绞痛患者进行随机介入性临床研究中证实，血管成形术可达到良好的效果。如TIMI-ⅢB的研究，血管成形术的成功率为96%，病死率0.4%，心梗发生率2.9%，急症冠脉旁路移植术0.7%，突然闭塞2.2%。这也鼓励医师们寻求更积极地治疗措施，特别是对那些有高度冠脉事件危险的患者，如心肌梗死后心绞痛，及对药物治疗效果不佳的患者。

对无ST段抬高的急性冠状动脉综合征患者进行早期的介入性治疗的争议，由于三大系列的随机临床研究结果的发表而更加强。每组都有约2 000例患者，临时合并应用阿司匹林、UFH或LMWH，如有需要即应用Ⅱb/Ⅲa抑制药、支架及噻嗯吡啶(Thienopyridine)。在这些研究中，采用早期的冠脉造影及血管重建术，如适当，有较高的存活率，且无因严重症状而需要急症处理或再入院的情况。RITA 3研究的统计学分析结果表

明，早期介入疗法可降低死亡或心梗发生率。然而这一益处是有倾向性的。主要是那些危险性较高的患者，如65岁以上男性、有糖尿病、有心肌梗死史，ST段压低及肌钙蛋白阳性者。ACC/AHA 2002年关于不稳定性心绞痛及无ST段抬高心肌梗死治疗指南中推荐，有高危险性指征的患者，应采用早期介入性治疗，而无危险性表现者，则采用早期的非手术疗法，或介入性治疗（表55-3及表55-4）。应用血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa抑制药于不稳定性心绞痛患者，可降低介入治疗的并发症。常规采用溶栓制剂，虽可减少血栓形成，但对并发症的发生率并无益处（如医院内的缺血性事件为12.9% vs 6.3%-无溶血制剂组，$P=0.02$）。CAPTURE的资料表明，不稳定心绞痛患者应用Ⅱb/Ⅲa受体抑制药的益处是属于那些肌钙蛋白阳性和复杂的冠脉解剖的患者。

表55-3 ACC/AHA指南中关于在有中度或重度症状（心绞痛 Ⅱ～Ⅳ级），不稳定性心绞痛或进行内科治疗的无S-T段抬高心肌梗死患者中应用经皮冠状动脉介入治疗的建议

Ⅰ级（证据程度：B）：	有1支或多支冠脉一处或多处明显病变患者，适合进行直接经皮冠脉介入治疗，成功率可能性高和操作危险低，血管供应区存活的心肌至少占中等面积
Ⅱa（证据程度：C）：	患者在移植的大隐静脉内有灶性病变或多处狭窄，不是再次外科手术的适应证
Ⅱb（证据程度：B）：	患者有多支冠脉，一处或多处病变，直接经皮冠脉介入治疗成功的可能性降低，或少于中等度面积的心肌处于危险状态。多支血管病变并有左前降支近端的明显狭窄，经治疗的糖尿病或左心室功能异常
Ⅲ级（证据程度：C）：	未经治疗的患者，没有缺血表现或仅有很小面积的心肌处于危险中，成功的可能性低，而直接经皮冠脉介入治疗的危险性高；患者的冠脉狭窄<50%
（证据程度：B）：	患者有左冠脉主干狭窄，适合行冠脉旁路移植术

表55-4 不稳定性心绞痛或无ST段抬高心梗，推荐采用早期介入性治疗的患者

Ⅰ级	有任何高度危险指征者
	虽经治疗，休息或轻度活动时仍有心绞痛发作者
	肌钙蛋白增高者
	新出现的ST段压低者
	反复发作的心绞痛/心肌缺血伴有充血性心衰的症状或体征，或新出现的二尖瓣关闭不全或关闭不全加重者。
	心脏负荷试验阳性者
	EF<40%者
	血流动力学不稳定者
	持续性室性心动过速者
	6个月内行直接经皮冠脉介入治疗或以前行冠脉旁路移植术者

ST段抬高型心肌梗死（见第56章）。

（二）病变的选择

1．病变的特性　在早期的ACC/AHA关于经皮穿刺冠状动脉腔内成形术的指南中就指出，冠脉狭窄的血管形态对预示冠脉血管成形术的效果有重要意义。病变分成为A型，预示成功率高，危险性低；B型预示中等度的成功率和危险性；以及C型、预示成功率低、危险性高。这一分类的可靠性已在给低和高危险性患者进行球囊扩张血管成形术的结果中得到证实。然而，由于许多中心治疗复杂血管病变病例的不断增加（图55-9）新仪器，尤其是支架以及抗凝血治疗的应用，这一分类法在某种程度上说，对预示预后的价值似乎已降低。Ellis等根据直接经皮冠脉介入治疗并用支架及Ⅱb/Ⅲa血小板受体抑制药治疗的经验更新了分类，分析了10 907个病变的结果，并提出了对危险程度判断的新的分类方案。从1995—1996年，4 000例治疗的患者属于应用新分类方案的培训阶段，九个介入治

疗前的变数为不良结果的独立相关因素。在2 146例治疗的患者中论证他们提出的分类法(表55-5),结果证实比早期ACC/AHA的分类法有更大的预示价值,但并没有达到预计的效果。重要的是,以前认为与危险性增高相关的病变特征,在新的分类法中没有,包括:病变本身的角度,分叉处,出口处,近端病变及小的血栓。当新的模式再用于1997年的病例中测试时,其不良预后(死亡、心梗或急症冠脉旁路移植术)的发生率分别为:低危险组2.1%,中等危险组3.4%,高危险组为8.2%及极高危险组为12.7%,而ACC/AHA的A_1,B_1,B_2及C型中分别为2.5%、3.0%、5.2%及6.6%。分叉处病变是否应该包括在作为并发症的预示指征这一问题,目前仍有争议。作者的经验是:分叉处病变增加患者的危险性,这也由CAPTURE的研究所证实,有分叉处病变用安慰剂治疗患者的死亡率、心梗发生率及早期再次血管重建术,明显高于无分叉处病变用安慰剂的患者(23% vs 11.7%,$P<0.05$)。重要的是这一由分叉处病变而增加并发症的危险性,可用Abciximab消除。然而也应认识到其他因素在支架和Ⅱb/Ⅲa抑制药应用的时代,决定危险性的重要性,包括患者的年龄、左心室射血分数、急性心梗及术者的经验。以上这些都必须考虑在内。在2001年ACC/AHA直接经皮冠脉介入治疗指南中说明,ABC分级法修改为反映低、中及高危险性(表55-6)。

表55-5 根据10 907个经支架及Ⅱb/Ⅲa治疗病变分析制定的新的危险性评定方案

极强的相关性	非慢性完全性闭塞 退行性变的大隐静脉桥
中强度相关	病变长度≥10mm 血管腔内不规则 大的充盈缺损 钙化+角度≥45° 偏心性病变 严重钙化 10年或以上的大隐静脉桥
危险性极高	相关性极强的各项
高度危险组	>中度相关而没有强相关
中度危险组	1~2中度相关而没有强相关
低危险组	无危险因素

表55-6 ACC/AHA直接经皮冠脉介入治疗指南中的病变分级*

低危险性	
稀疏病变(长度<10mm)	很少或无钙化
同心性病变	极少完全性闭塞
很容易接近的病变	不是开口处
非成角度的冠脉段(<45°)	无主要的侧分支
轮廓平滑	无血栓
中等度危险性	
管状病变(长10~20mm)	中度或严重钙化
偏心性病变	完全性闭塞<3个月
中度近端管腔弯曲的病变	开口处
中等成角度病变(>45°,<90°)	分叉处
轮廓不规则	有血栓形成
高度危险性	
弥漫性病变(长>20mm)	完全性闭塞3个月以上
极近端的管腔弯曲的病变	不能保护侧支
角度超过90°的病变	退行性变的大隐静脉桥

引自:Smith等资料

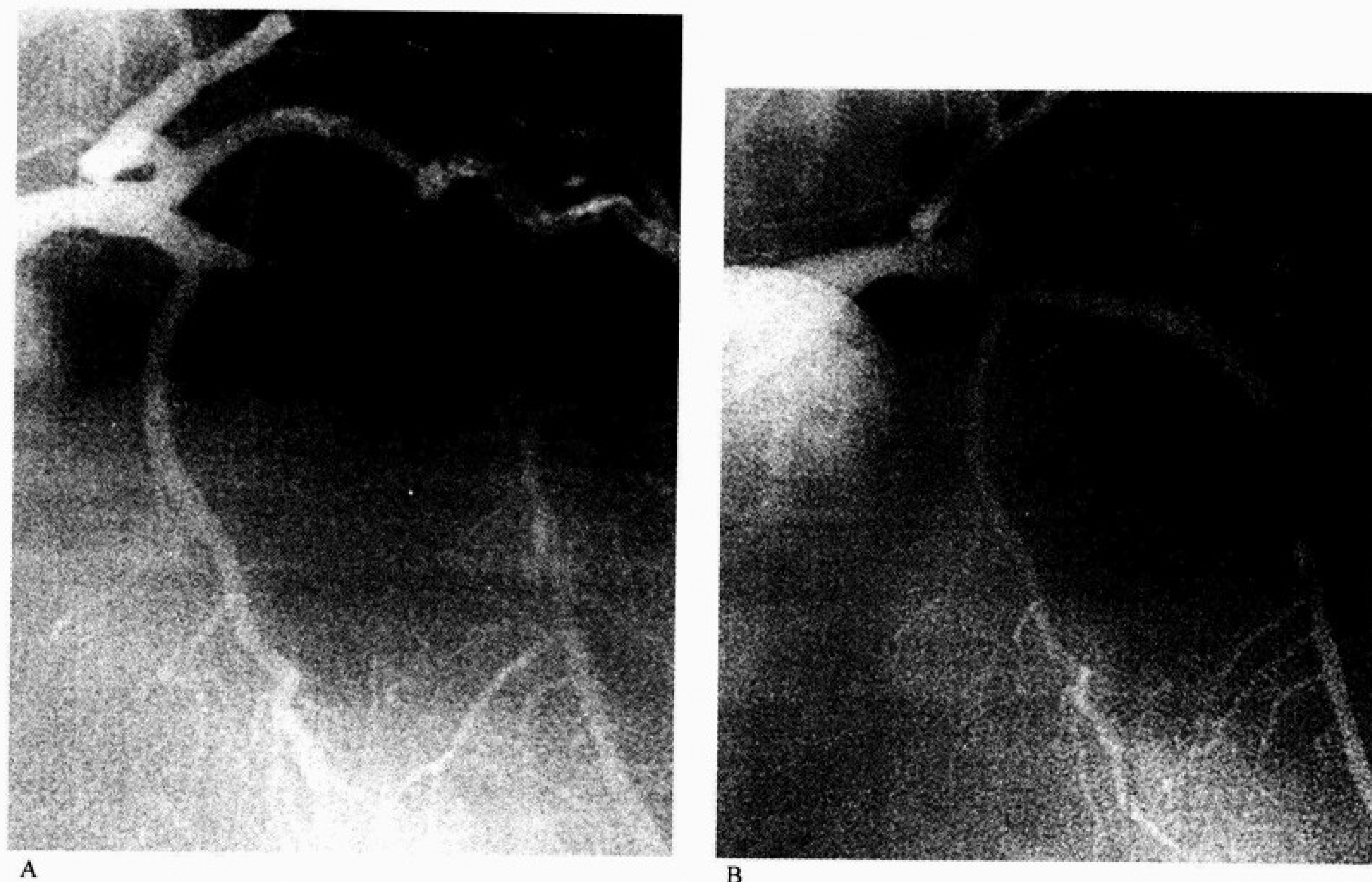


图 55-9 PTCA 治疗冠脉完全闭塞前后比较

82 岁有严重心绞痛。男性，A. 右前斜位示 LAD 冠脉完全闭塞，期限不确定；B. 示经亲水物质包被的导线送入管腔后使闭塞的 LAD 冠脉再通，随后进行了常规的经皮穿刺冠状动脉腔内成形术，并植入 2 个支架，显示出在慢性完全性闭塞患者，与常规球囊扩张成形术比较，植入支架的优越性

2. *左冠状动脉主干病变* 对有保护的左冠脉主干病变，应用直接经皮冠脉介入治疗已有多年历史，Gruentzig 的早期认识，认为无保护的左冠脉主干明显狭窄者，应用直接经皮冠脉介入术，可增加死亡率，因而被认为是直接经皮冠脉介入治疗的禁忌证。随着技术的不断改进和发展，像动脉斑块切除的设备及支架，使直接经皮冠脉介入治疗越来越多的应用于无保护性左冠脉主干病变的患者。虽然有报道，经过认真挑选的无保护性左主干冠脉病变患者，进行经皮穿刺冠状动脉腔内成形术显示出良好的疗效，特别是病变位于冠脉的近端者，但 ACC/AHA 的指南认为，冠脉旁路移植术仍是首选的治疗。在笔者的医院，对无保护性左主干冠脉病变患者，因有严重的并发症不能施行冠脉旁路移植术，而考虑行直接经皮冠脉介入治疗的患者，其中有术后发生冠脉造影证实的左主干突然闭塞，或表现为心源性休克而未能及时行手术的患者。

3. *大隐静脉及左内乳动脉移植* 冠脉旁路移植术后 1 年内发生在大隐静脉(SVG)桥内及左内乳动脉内的远端的解剖学性狭窄，直接经皮冠脉介入治疗是安全的，且有良好的长期再通率。而大隐静脉的近端解剖学性狭窄及血管桥中段的病变，则复发率很高。特别是有长的病变存在时。而内乳动脉桥的近端及中段内病变，作为这段血管对动脉粥样硬化的“免疫”，很少需要直接经皮冠脉介入治疗；但已有成功地植入支架者。大隐静脉桥的动脉粥样硬化性病变，大约在冠脉旁路移植术 3 年后出现，由于粥样斑块血栓形成而常常发生直接经皮冠脉介入治疗期的心肌梗死，且不能用Ⅱb/Ⅲa 血小板受体抑制药来预防。在大隐静脉直接经皮冠脉介入治疗的随机临床研究中提示，植入支架比球囊血管成形术更有效(6 个月的 MACE 为 26% vs 38%，$P=0.05$)。对 801 例做了大隐静脉桥支架植入者应用 PercuSurge 闭塞-吸引技术来保护血栓的临床研究，和 650 例做

了大隐静脉桥支架植入时以滤过器装置，或 PercuSurge 技术的临床对比研究中提示，30d 的 MACE 可减少 42%。大隐静脉内植入支架后的再狭窄，要比冠脉内的更常见。尽管后来在大隐静脉移植患者，应用了短距离放射治疗支架内再狭窄相对来说获得了较好的效果，但是，直接经皮冠脉介入治疗的益处仍然受到限制。药物涂层支架是否在大隐静脉桥直接经皮冠脉介入治疗中起重要作用仍无定论。

4. 再狭窄的预兆　经单纯经皮穿刺冠状动脉腔内成形术或支架植入后，再狭窄的发生率增高的自身冠脉的特征包括：狭窄的长度，完全性闭塞（图 55-10），<3mm 的冠脉，开口处病变，大隐静脉桥，以及曾经在同一部位做过经皮穿刺冠状动脉腔内成形术的冠脉。由血管内超声（IVUS）及血管镜确定的冠脉病变的特性，对确定直接经皮冠脉介入治疗的成功率及长期预后有预示价值。在某些中心，用这些技术来指导治疗。用药物涂层支架预防再狭窄的可能性尚未确定。但 SIRIUS 的研究资料表明，病变<2.75mm（TLR 6.3%比对照组的 18.7%，$P<0.001$）及病变长度在>15～30mm（TLR 5.2% vs 17.4%于对照组，$P<0.0001$）者有很好的效果。选择作为介入性治疗的病变，极重要的是取决于术者安全的处理产生缺血病变的能力及对费用的考虑，以及能达到长期的冠脉通畅和症状的消失或改善。

5. 支架内再狭窄　介入性心脏病学家面临的最为难的病变之一就是支架内再狭窄；是世界范围内广泛应用支架引起的一种“新病”。Yokoi 等报道，这种直接经皮冠脉介入治疗的病变，只是新内膜增殖的结果，相对于非支架植入病变中见到的负面的重建和内膜增殖相结合的现象；总的复发率为 37%，但其中弥漫性支架内再狭窄的发生率高达 85%。在 288 个病变中，再狭窄的复发率，与再狭窄病变的类型密切相关（19%的再狭窄发生在长度<10mm 的曾行血管重建介入治疗的靶病变处，35%在长于 10mm 的病变，但局限于支架内，50%在长于 10 mm 的病变，病变范围超出支架，其中，完全性闭塞的血管高达 83%，$P<0.001$）。其他相关的因素是糖尿病（概率比为 2.8），以往的支架内再狭窄（概率比为 2.7）。血管内超声显示：用导管扩张的介入性治疗后不久，支架内病变有明显的再侵入的组织。这种现象在定量性血管造影中是不明显的。Debulking 提出应用动脉斑块切薄术及激光技术，虽然是安全的，术后有较大的最小管腔直径（minimal lumendiameter，MLD），但它并不比球囊扩张血管成形术有更多优势。虽然，美国根据多中心，随机对旋转性动脉斑块切除，与球囊扩张血管成形术对比研究的初步结果是令人鼓舞的。而 ARTIST 的研究结果表明，旋转性斑块切除术要比经皮穿刺冠状动脉腔内成形术的结果差。其再狭窄的发生率为 65% vs 51%，$P=0.039$）。Yokoi 报道了 310 例支架内再狭窄患者重复进行球囊扩张成形术结果，初次复发的占 51%，手术后再次复发的分别占 68%、78%、74%及 92%。虽然在 3 年后，有 98%的存活患者，及 90%患者无死亡/心梗/冠脉旁路移植术，显著增高的再狭窄发生率使得这种疗法不切实际。在处理这一困难的问题中，应用射线去抑制新内膜的增殖是最有希望的技术。随机临床研究表明，用 β 及 γ 射线治疗，已使再狭窄率从 50%～60%减到约为 20%；2 年的死亡，心梗或曾治疗血管的再次血管重建术（target vessel revaseularization，TVR）从 52%降至 23%（$P=0.03$）。短距离放射治疗装置已被 FDA 批准用以治疗支架内再狭窄。有关用药物涂层支架治疗支架内再狭窄仅有初步报告，这些结果好坏参半。

6. 心肌桥　有心肌桥的患者为数不多，其临床症状及心脏意外事件由心肌桥引起，治疗措施包括支架的植入，少数的报告显示，约 50%患者由于再狭窄使其复杂化。

7. 冠状动脉漏（coronary artery fistulas，CAFs）　是一种罕见异常、常常无症状，无需治疗，但它可伴有心肌缺血、动脉瘤增大、破裂，心律失常，心力衰竭及心内膜炎。冠状动脉漏使血液从一侧或二侧冠状动脉流入右心、肺动脉或冠状窦。虽然外科手术结扎是有效的，可越来越多运用经导管的闭塞技术，包括应用线圈（employing coils）、伞或血管闭锁装置。

8. 痉挛　在有明显冠脉狭窄的患者，约 90%的冠脉痉挛发生在有固定性器质性狭窄部位，可能需要直接经皮冠脉介入治疗处理反复发生的症状，及（或）伴发的恶性心律失常。根据笔者不多的经验，植入支架有良好的疗效。

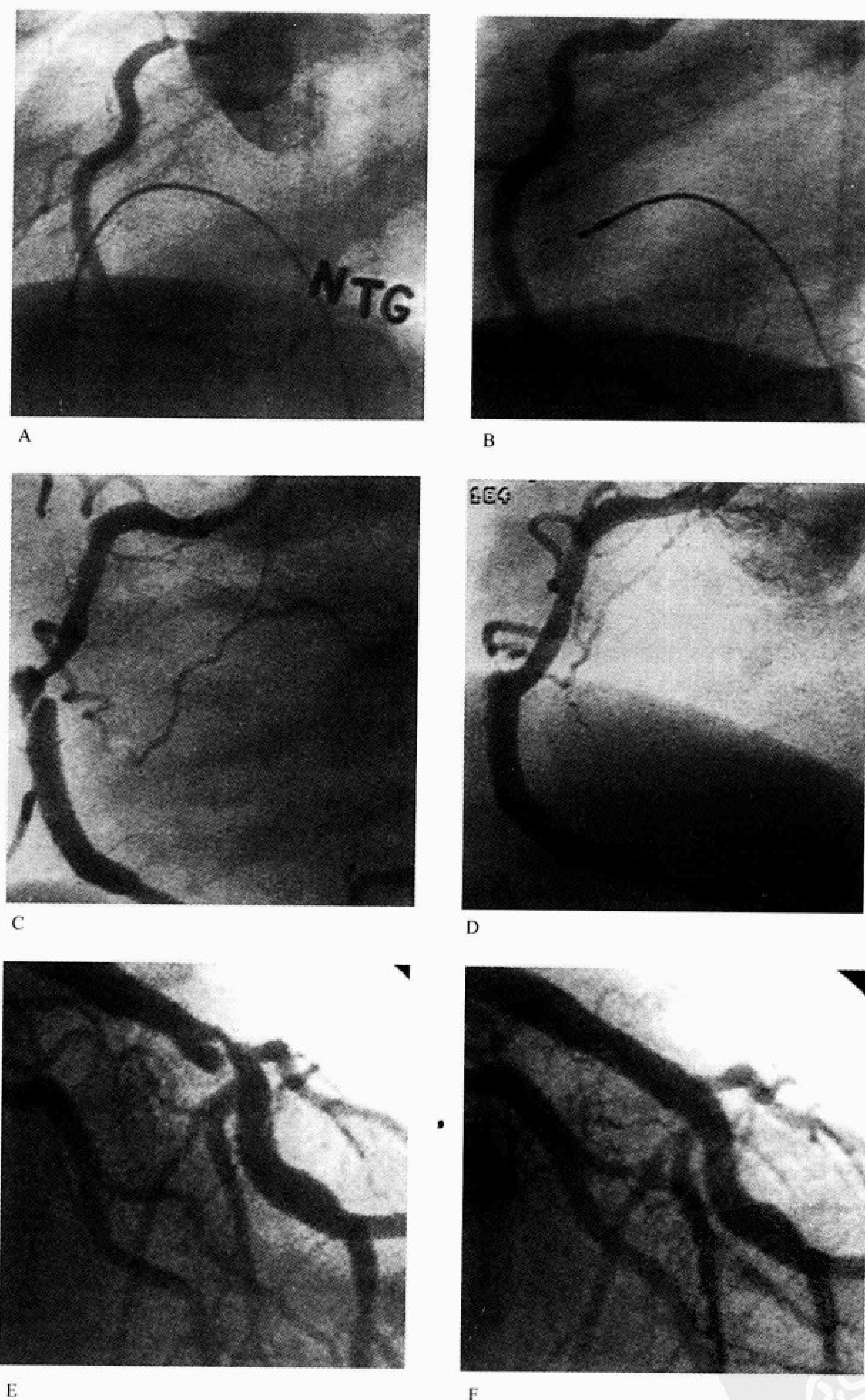


图 55-10 右冠状动脉狭窄介入治疗前后疗效比较

A. 一中年男性,右冠状动脉开口处的高度再狭窄,无钙化。B. 穿刺性介入治疗获得成功。C. 这类病变,目前在多数中心,是植入支架,如有钙化,先用旋转型动脉斑块切除,然后再植入支架。右冠脉有一段非常复杂像架子样的狭窄。D. 做导向性动脉斑块切除术后再行经皮穿刺冠状动脉腔内成形术获得成功 2 年的图像。E. 组织学检查证实为动脉粥样瘤及器质性血栓。左前降支冠脉皮瓣样狭窄(E)。F. 这种病变作支架植入或导向性冠脉斑块切除效果良好。图 A,C 及 E 中所显示的病变,常规经皮穿刺球囊扩张血管成形术不能获得良好的效果

(三)仪器设备的选择

常规球囊扩张血管成形术(经皮穿刺冠状动脉腔内成形术)是一种能减轻冠脉狭窄的既简便、相对费用较低,又有良好效果的方法,由于支架改善了初期的疗效及降低了再狭窄的发生,使经皮穿刺冠状动脉腔内成形术在临床的应用更广泛。(表55-7)。

表55-7 新的冠脉介入疗法

技术	指征	禁忌证	优点与限度
球囊扩张血管成形术	局灶性狭窄	无明显狭窄,无缺血,不重要的动脉	应用广泛,费用较低,有血栓,开口处及钙化的病变效果差
支架	局灶性狭窄	严重钙化或有血栓,血管直径<2.0mm	减少急症冠脉旁路移植术及再狭窄;费用较高,很少有支架血栓形成
导向性动脉斑块切除术	局灶性非钙化病变	弥漫性疾病,严重扭曲或弯曲病变	完全性扩大(Debulks),减少再狭窄;更多用于无Q波性心梗,费用更高,技术困难
旋转性动脉斑块切除术	局灶性钙化性狭窄及开口处病变	血栓,大的斑块,严重扭曲或弯曲性病变	对钙化性斑块有效,减少回弹;费用较高,再狭窄,暂时性左心室功能不全
激光	开口处病变,SVG,支架内再狭窄	严重钙化,扭曲或弯曲病变	去斑块有效,费用增大,再狭窄相同
新鲜血栓吸引术	血栓	无血栓	有效地移除血栓,对斑块无作用
远端保护	SVG,血栓性病变	无解剖学适应证	减少血栓性并发症,解剖学限制因素

1990年,Emory大学医院给1 863例患者做了冠脉介入性治疗,其中88%为经皮穿刺冠状动脉腔内成形术,导向性动脉斑块切除术3%,准分子激光3%,支架植入2%,激光球囊1%,而在2003年,绝大部分分散的、不在分叉处的病变,应用支架植入治疗。

Benestent Ⅱ的研究,报告了极好的结果(临床总成功率为99%,支架内血栓形成仅0.2%,再狭窄为16%,及1年死亡率为1%),到20世纪90年代末,由于提供更加灵活、方便、便宜的金属支架导致大部分术者常规应用支架植入。不宜植入支架的解剖学病变包括,长的、小血管及分叉处病变。随机临床研究证实,在完全闭塞、大隐静脉桥及再狭窄的病变植入支架的效果是优越的。支架设计的改进包括较薄的撑竿,使之有较低的再狭窄率,极好的支架、足够的大小,必要时可达到侧支。2003在美国被批准上市的Cypher药物涂层支架,给做介入治疗的专家一种有力的工具,在“SIRIUS型”病变中很清楚地显示出其优势(见“药物涂层支架”)。但对于经常遇到的复杂解剖学病变的益处,目前还不清楚(它们包括完全性闭塞、大隐静脉桥、分叉处,血管<2.5mm或>3.5mm;病变长>30mm,左主干狭窄、开口处病变、血栓性病变及急性心肌梗死)。

目前,由于在一些随机研究中,导向性冠脉斑块切除术的疗效不显著或无效,并增加了问题的复杂性和费用,而且增加了无Q波性心梗发生率,致使多数中心很少应用该技术;在某些中心,用导向性冠脉斑块切除术作为支架植入前的起始治疗或调整性治疗(见以上动脉斑块切除术,激光,切割性球囊,血栓切除术及栓塞的保护一节)。对有钙化的病变,在主动脉开口处,与分支开口处,及不能扩张的病变,应用旋转式动脉斑块切除证明是有效的。角度过大或血栓性病变,或远端血流受损(新近心梗,固定性核素缺损图像)以及在心肌桥内的血管段应该避免。由于暂时区域性心室功能不全,导致左心室功能低下,术后2h仍持续的患者,需要选用旋转式动脉斑块切除术。

虽然消融性激光血管成形术(XeCIexcimer)在治疗主动脉开口处病变,不能扩张的病变、完全

性闭塞、钙化、长的病变、支架内再狭窄及大隐静脉桥的病变中，已显示出其效果，但与较简便、费用较低的球囊与支架技术比较，其优势仍未被证实。不应选用消融性激光血管成形术的病变，包括有弯曲点或扭曲段，并有严重钙化或血栓的病变，或怀疑内膜下有导丝通过的病变。总之，分叉处的病变不应选用消融性激光治疗，除非有一偏心的导向性装置可以应用，以避免血液分流处的血管穿孔。切割性球囊已在某些中心用来治疗分叉处病变，不能扩张的病变以及支架内再狭窄（见以上支架内再狭窄一节）。

当冠脉内有很大的血栓时，直接经皮冠脉介入治疗的并发症增多。在 SAFER 研究中，有50%的大隐静脉桥直接经皮冠脉介入治疗的患者接受远端保护治疗措施，有血栓存在时，无血流的发生率为10%，死亡率为3%，用 PereuSurge 远端保护技术可减少并发症（OR 0.625，$P=0.02$）。其他方法包括溶解血栓（溶栓疗法、长期的抗凝血酶±Ⅱb/Ⅲa 抑制药的治疗），血栓切除术[引导导管、排泄导管（Export catheter）、血管喷射器（Angiojet）及 X 面积仪（Xsizer）]，用一滤过器进行栓塞的保护或动脉斑块切除术和栓塞保护合用。大隐静脉桥再狭窄病变的治疗，是少数大隐静脉桥直接经皮冠脉介入治疗的情况之一，它不需要进行栓塞保护措施（见“动脉斑块切除术、激光、切割性球囊、血栓切除术及栓塞的保护”）。自身冠脉病变远端保护的位置尚未很好的研究。

五、冠脉介入治疗的实施

（一）手术者的技术水平

现行的指南中所推荐的是，心脏病学家想成为一名能胜任的冠脉介入性治疗者，在标准的进修课程后，再接受1年有关诊断和治疗的心导管的特殊训练。每年应做75例以上患者，以保持技术的熟练。理想的是，1年做不到75例患者的医师，应只在1年超过600例手术的医院中工作，有足够的不同病例，对介入性心脏病医师的训练来说是极其重要的。这一点未能在实际指南中提及。通过观察手术的结果来断言质量是很困难的，这种复杂的问题需要进行调整，如高危险组患者，重要不良事件的低发生率、主观性以及许多医师进行手术次数太少等。至少有5个对直接经皮冠脉介入治疗结果的死亡危险模式已经发表，然而，应用支架及Ⅱb/Ⅲa 血小板受体抑制药，并在多中心注册的这些模式中，只有三个（纽约州的、北新格兰及克里夫兰临床医院的）能预示病死率，从这些模式中观察到的结果无明显差别。

（二）介入性实验室

实施冠脉血管成形术最理想的实验室，需要有高级的影像系统，经训练的术者以及有关球囊扩张、血栓切除术，动脉斑块切除术及支架的硬、软件，各种不同的治疗安全网，一旦患者的介入治疗失败或发生并发症时，能给予即时的处理。许多研究认为，实验室的操作容量很重要，可逆转有关不利的治疗结果。冠脉造影影像的质量，对决定经皮穿刺冠状动脉腔内成形术的成功与否很重要，影像能停帧储存和播放，以便手术当中应用，并且有高质量的回放、慢速及随时停放功能。此外还需要特殊的器械和装置，以解决可能遇到的特殊的问题，如偏心性或坚硬的病变、血管扭曲、位置异常或对着冠脉口的病变。再者必需有各种扩张导管、支架、动脉斑块切除装置，引导导丝以及各种类型及大小的引导导管（图55-11、55-12及图55-13）。2001年 ACC/AHA 指南中所推荐的，选择性直接经皮冠脉介入治疗只能在有心脏外科急症手术的中心施用。

（三）冠脉介入性治疗的步骤和方法

在进行冠脉介入性治疗前，应向患者解释手术的过程，包括术者对成功率的估计，可能发生的并发症、危险性及疗效。有关手术的书及录像带，以及护士给患者的解释有助于减轻紧张情绪，同时使患者与家属都有较好的了解。

应常规给予抗血小板治疗，计划将植入支架的患者，应给予 Clopidogrel，对术前数天未曾用该药的患者，通常的负荷剂量为300～600mg。当患者可能有突然闭塞或远端栓塞的危险性时（怀疑或明确的血栓、肌钙蛋白阳性的急性冠脉综合征、复杂的病变、糖尿病或需做多部位的介入治疗），通常给予血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗药。有关再狭窄的临床随机研究，并未显示出某些抗血小板方案比另一种方案有明确的优势，也未显示出钙通道阻滞药、华法林抗凝治疗、血管转换剂抑制药（ACE）、固醇类或其他制剂能抑制再狭窄的发生。

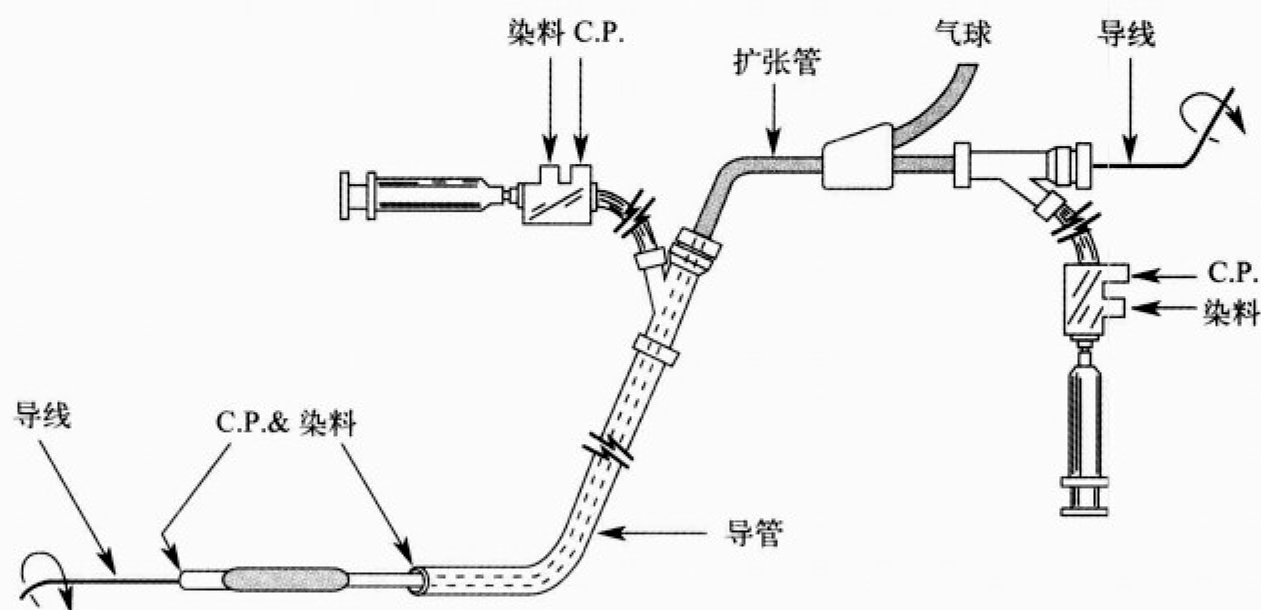


图 55-11 目前用于球囊扩张血管成形术及支架植入的导丝-导管系统图解

柔软的引导导丝是易操纵的。引自:Prim Cardiol,1984,10:91

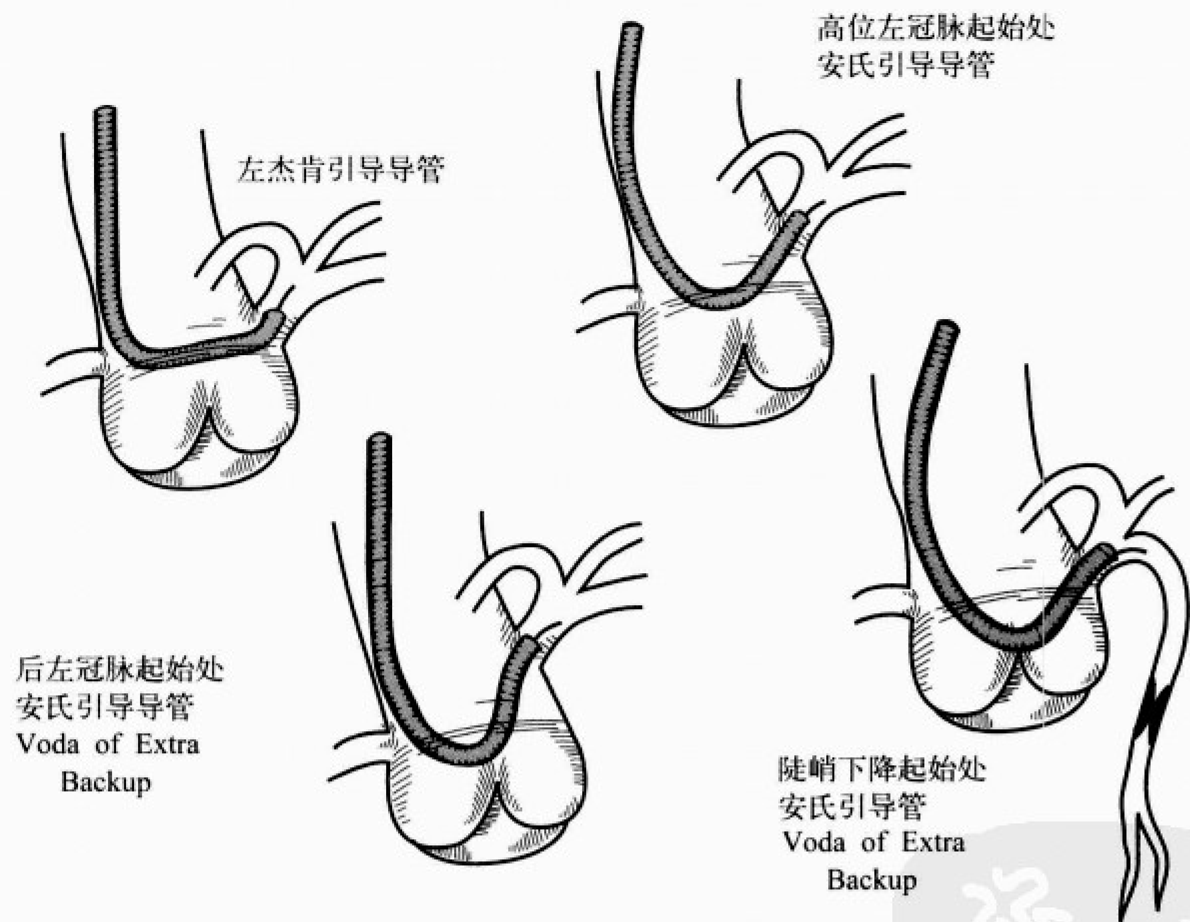


图 55-12 通常用于左冠脉造影的各种引导导管

患者进入导管室后,应建立心电图监护导联,周围静脉输液通道,静脉给予 1mg 的 midazolam 或类似的制剂。在多数实验室,采用股动脉插导管法,然而采用桡动脉的方法在逐渐增加。应给予凝血酶抑制药。有造影剂过敏历史的患者,手术的前 1 天晚间及当天给予泼尼松 40～60mg 口服。进行手术时给予二苯氢胺(diphenhydrame)(Benadryl) 50mg 静注。由于文献报道应用非离子制剂使得血栓性并发症增高(因它对凝血酶抑制作用比较地少,而促进血小板激活),所以某些术者对不稳性缺血综合征,或明显的冠脉内血栓患者,乐于用离子性造影制剂。新近已发表了离

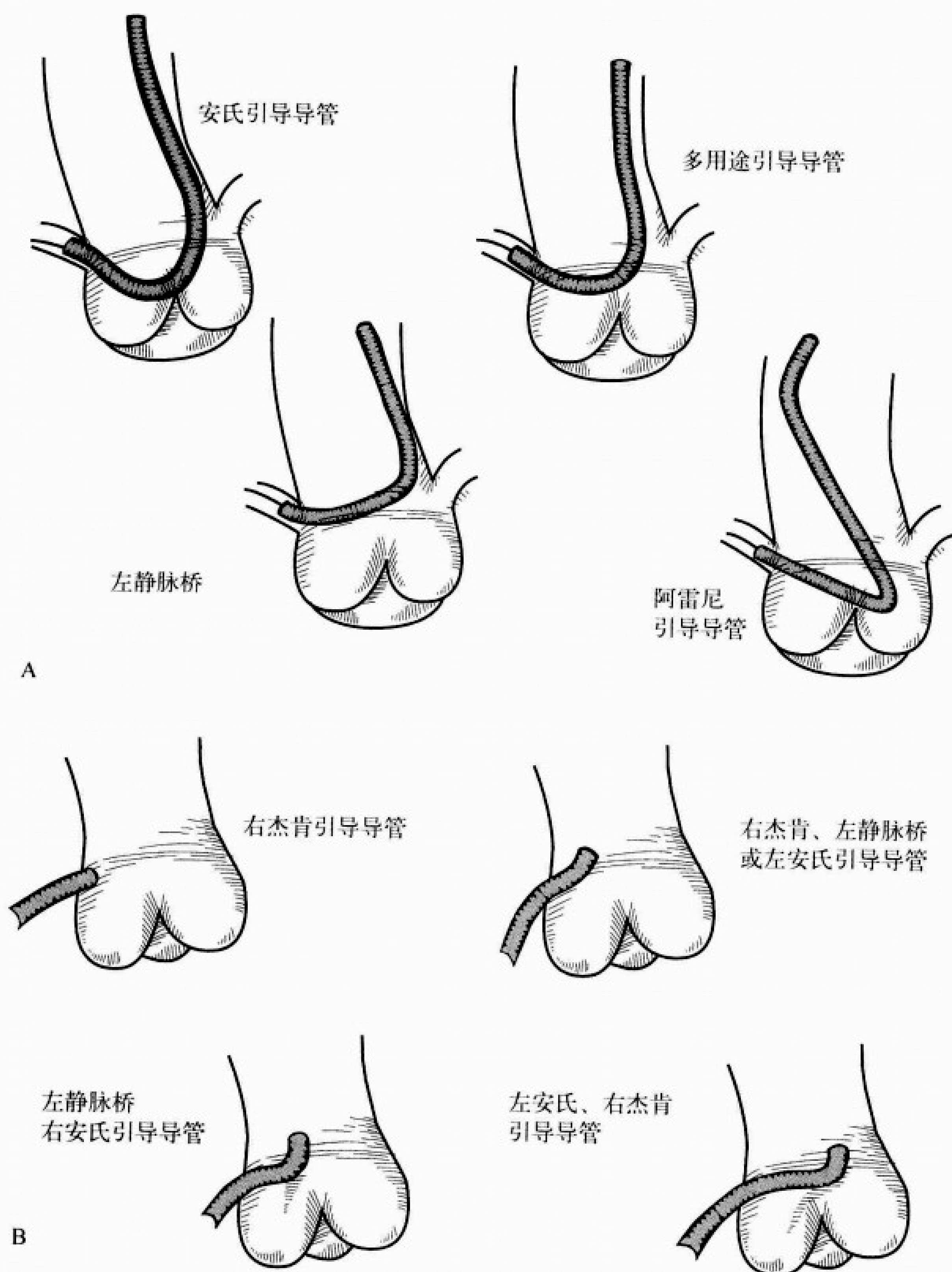


图 55-13 引导导管的选择

A:这类引导导管用于右冠脉起始段急剧向上的患者;B:当右冠脉起始部向前,向左时,这类引导导管有效

子性(Ioxaglate)与非离子性(Iomeprel)造影剂的随机对比研究的结果。离子与非离子造影剂在EPIC,EPILOG及CAPTURE研究的分析资料以及在支架植入中的对比研究中,都未显示血栓性并发症增多。而在一个随机研究中表明,非离子性制剂更多易于解脱支架。这些研究报告的结果,来自每千克渗透克分子浓度范围为600~700的造影剂(mosmol/kg)。最近报告,给高危险组患者行经皮穿刺冠状动脉腔内成形术时,应用等渗克分子碘二聚体(dimeriodixanol)具有希望,但须做进一步的评价。

冠脉内植入支架经常作为首要的治疗,但也可在球囊扩张血管成形术或其他介入性治疗的结果不理想时再植入支架。由于有的支架装在球囊

上，有的能自行扩张，因设计的不同，所以展开的方法也不同，用一大小合适的球囊[通常＞1 215.9kPa(12atm)]能使整个支架(全长)充分地展开。新近一组支架植入的随机研究报告认为，常规应用＞1 519.9kPa(15atm)对开展支架并无优势。虽然某些术者乐于应用 IVUS 所推荐的，但有关其作为常规应用，仍存在不同的意见。

如果我们关注治疗部位的血管内腔是否有足够的大小，除超声所测得的结果外，用多普勒血流或压力阶差可能有帮助。研究提示，正常的冠脉充血血流反应及低的经血管腔的压力阶差伴有再狭窄的危险性减少。很显然，目的是要获得最理想的管腔的大小，因为最终管腔的大小是可能发生再狭窄的重要决定因素。当术者确信已经获得最可能好的结果，则送患者回到他或她的病房。穿刺部位闭合的器械已越来越多的被应用。并立即取血标本以测定肌酸激酶(CK)，随后每 8h 1 次，共 3 次。由于渗透负荷的脱水作用，多数患者需于术后给予至少 1L 的静脉输液，当 ACT 低于 150s 时，血管鞘的移去要延迟 2～4h。如内膜有撕裂，治疗结果不是最理想，或血管腔内有血栓形成，或植入多个支架，常常给予Ⅱb/Ⅲa 血小板受体抑制药。有证据表明，给无并发症的血管成形术后患者，常规给予肝素是无助于减少急性闭塞或再狭窄的发生。

六、冠脉介入性治疗的结果

冠脉介入性疗法的结果受到技术的发展，术者的经验及所选患者的困难程度的明显影响。用倡导者 Gruentzig 的仪器设备，在他的最初 50 例患者中，64％扩张了狭窄的冠状动脉，而他的最初 169 例患者中，其成功率为 78％。所谓基本成功是指冠脉剩余狭窄少于 50％且无并发症，于1980－1999 年(表 55-8)，Emory 大学治疗的 34 000 多患者中，成功率为 91％。尽管困难病例增多，但并发症的发生率下降。在理想的近端病变，有经验术者的基本成功率可在 95％以上，相比之下，对完全闭塞病变或试图治疗的纤维化性、钙化、位于扭曲冠脉的偏心性病变，其 3 个月的成功率(＜3 个月)大约为 75％。在所有技术中，包括支架植入、病变特性是手术结果的最主要的决定因素。长期随访结果已经有了报道，苏黎世、亚特兰大、鹿特丹的医院报道了 10 年的结果；也有了随机临床研究随访 5～8 年的详细的资料(见以上及表 55-1，图 55-4)。

表 55-8　Emory 大学在 20 年中给 34 508 例患者做了直接经皮冠脉介入治疗的经验

	1980－1983	1984－1987	1988－1991	1992－1995	1995－1999
年龄(岁)	55±10	58±10	60±11	62±11	62±12
糖尿病(％)	9	14	19	23	26
多支冠脉疾病(％)	17	34	48	56	58
3～4 级心绞痛(％)	46	66	70	76	75
病变部位长度(mm)	6.0±4.0	7.9±5.2	6.9±5.2	8.7±6.8	12.8±10.7
支架植入	0	0	2.8	6.1	47
冠脉造影成功率(％)	89	86	90	94	95
无 Q 波性心梗(％)	—	4.3	3.3	3.2	4.0
Q 型心梗(％)	1.9	2.0	1.0	0.9	0.3
冠脉旁路移植术(％)	6.7	5.8	3.5	2.7	1.2
死亡(％)	0.1	0.6	0.6	0.6	0.6
住院天数(d)	3.0±2.7	3.2±2.8	2.8±3.9	2.7±3.6	1.9±2.8
住院费用(美元)	—	5 233	8 549	9 552	7 856

并发症：接受冠脉介入治疗的患者，遭遇到像做冠脉造影同样的并发症。此外，由于动脉粥样硬化操作仪器的使用，可能发生冠状动脉夹层破裂，血栓形成及冠脉痉挛导致冠脉或起自该冠脉

分支的完全闭塞。动脉粥样硬化血栓形成性心肌梗死，可能发生于成功的治疗，替代了治疗后冠脉的闭塞，而成为冠脉介入性治疗后最普遍而严重的并发症，但需要急症冠脉旁路移植的病例，已从20世纪80年代的30‰～50‰，降至2003年的1‰左右。

在Grugentizig的最初50例患者中，5例因病情急剧恶化需要做急症旁路移植术，3例心电图有心肌梗死表现。Emory大学对3 500例做了选择性球囊扩张血管成形术患者的结果，进行了详细地分析及报告。在试行经皮穿刺冠状动脉腔内成形术的3 933个病变中，成功率为91%。其中89%的患者无并发症发生，轻的并发症发生率为6.9%，严重并发症者为4.1%(包括急症手术、心肌梗死及死亡)。急症冠脉旁路移植者2.7%，其中心梗率为49%，Q型心梗率占23%。急症植入支架患者，死亡率为2%。总的心梗率为2.6%。2例为非手术死亡，总的死亡率为0.1%(3 500例中的2例)。对严重并发症有术前预示作用的，包括下列五项：多支冠脉疾病、偏心性病变、病变中有钙化、女性患者及病变长度。对重要并发症最有预示作用的有：术中发生血管内膜夹层破裂。26%的患者证实有内膜夹层破裂，它使得重要并发症的危险性增加了6倍。早期的这些患者仅做了球囊扩张血管成形术。

虽然冠脉造影异常是突然闭塞的重要预兆，对估计以后突然发生闭塞也有同等或更重要的预示作用。这种估计很大程度取决于由已临危冠脉供血的心肌数量。在二个中心连续进行经皮穿刺冠状动脉腔内成形术的8 207例患者中，294例发生急性冠脉闭塞，13例因心源性死亡(占急性闭塞患者的4.4%)，而总心源性死亡率为0.16%。13例中12例为女性。多变量分析证明，对死亡病例有三个独立的预示因子；起始于已扩张冠脉的侧支、女性及多支血管疾病。对三个中心所做的8 052经皮穿刺冠状动脉腔内成形术患者中的32例死亡者进行了分析。由于血管闭塞引起的左心衰竭是死亡的最普遍原因，且与女性冠脉临危计分，及右冠脉近端位置的经皮穿刺冠状动脉腔内成形术密切独立相关，但与射血分数(EF)及多支冠脉疾病无关。其余的死亡病例中，多数是由于右冠脉近端闭塞引起的右心衰竭及左主干冠脉夹层破裂所致。

对血管成形术未成功及预期冠脉解剖上不理想的患者植入支架(图55-14)，已明显减少了急症冠脉旁路移植术及Q型心肌梗死的危险性。笔者研究了自1980－1999在Emory大学做了选择性或急症经皮穿刺冠状动脉腔内成形术的34 508例患者的结果，将患者每4年分成一组，共5组(见表55-8，除无Q波性心梗及死亡外，所有的$P<0.000\ 1$)。经基线差异纠正后，死亡数一个时期比一个时期降低(差异率0.76，$P=0.005\ 7$)。其他与死亡相关的因素是：急症，女性，心衰，多支血管疾病，钙化及血栓形成。经基线纠正后，冠脉旁路移植术急剧下降(差异率为0.63，$P<0.000\ 1$)。另外与冠脉旁路移植术密切相关的是：急症，年轻患者，严重心绞痛，多支血管疾病，无冠脉旁路移植术史，病变钙化，血栓形成及病变在分支处。与Q型心肌梗死密切相关是：急症，女性，较高的射血分数，长的病变，弥漫性疾病，病变钙化，血栓形成或病变有溃疡。住院天数一个时期比一个时期缩短，它与并发症的发生关系极密切。在1990年FDA批准Palmaz-Schatz支架之前，支架植入率在10%以下，至1999年增加至70%，以后在90%左右。很明显，由于患者获得可靠的治疗，在过去的20年中，直接经皮冠脉介入治疗已经有了许多改变。然而急性成果的改善是与多种技术的改进有关，其中包括各种支架、新的抗凝血药物，预示着经皮穿刺介入性治疗的新时代。最近来自多中心地区性注册处，多中心国家注册处及单中心注册处病例的报道证实，其预后已获得改善，但有区别的是女性是否是一个预后不良的预示因素。

与应用非球囊性器械有关的部分新并发症，包括冠脉穿孔、远端动脉粥样硬化性血栓形成、动脉通路并发症及“domino支架植入”(再植入一个支架以治疗原支架远端的内膜夹层破裂)。William Beaumont医院报道的8 932例患者中，穿孔发生率为0.4%(球囊0.14%，经腔提取导管(TEC)1.3%，DCA 0.25%，消融激光2%)。在扭曲的、较小的冠脉及在右冠脉病变施行激光治疗时，这种穿孔的危险性最高。Ellis报道，有穿透性穿孔的患者，75%需要手术，29%有Q型心肌梗死，14%死亡。一组432例支架植入患者中，

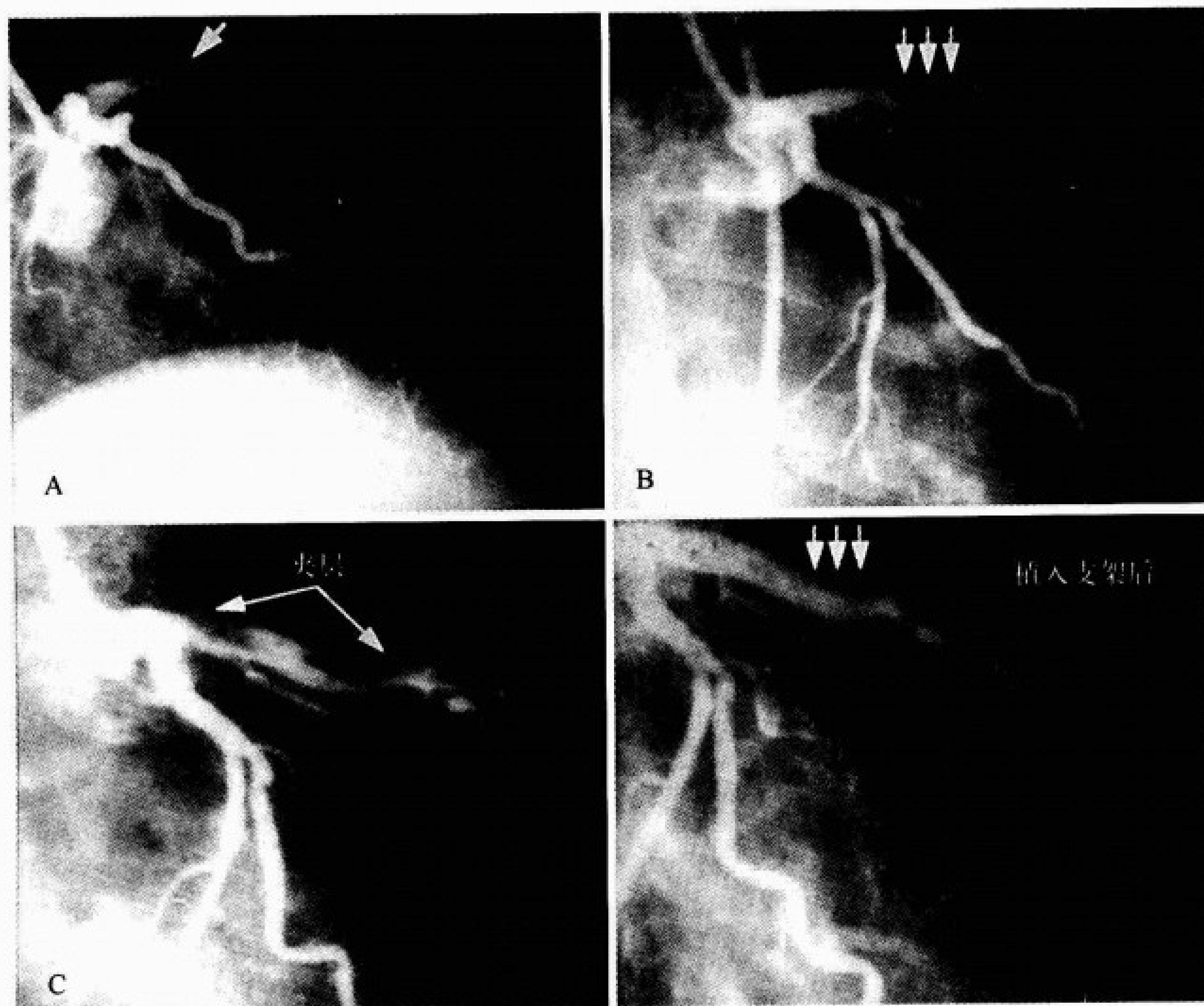


图 55-14 LAD复杂性狭窄治疗前后疗效比较

A:近端扭曲LAD的复杂性狭窄;B:右前斜头角位;C:右前斜尾角位,给病变行初次治疗后发生长的内膜夹层破裂的影像;D:迅速植入支架,使病情稳定,避免了急症冠脉旁路移植手术

10例冠脉穿孔(2.3%),其中引起心脏压塞的50%,心肌梗死40%,需急症手术的50%,死亡的30%,20%的患者是在术后5～20h才出现穿孔的表现,与支架有关穿孔的冠脉造影,呈现一种复杂病变的图像,血管直径小(2.6mm±0.2mm)。支架过大(支架/动脉之比为1.4±0.1)、尖端细的血管(40%)及自动开关的夹层破裂(20%)。这些结果提示在小血管内植入支架及引导导丝的位置不确定时,应特别小心谨慎。引起穿孔的新的原因之一是,亲水性的冠脉引导导丝,它容易穿透小动脉远端的管壁,引起出血及心脏压塞。有时在直接经皮冠脉介入治疗后许多小时才出现,尤其是应用Ⅱb/Ⅲa受体抑制药的患者。迅速采取措施治疗已发生的血管穿孔是救命之举。术者必须敏捷地给予治疗。采用另一支架覆盖于穿孔处是一个重要的进展。

幸运地是当支架植入时,应用肝素及华法林抗凝药物而发生在血管通道部位并发症的危险性,由于已很少采用强的抗凝血药物而减少。笔者的经验认为,股动脉穿刺部位的并发症,更经常的是与年龄、女性、高血压与术后肝素的应用有关;而不是导管的大小。许多有这种并发症的患者,在超声引导下对假性动脉瘤做较长时间的压迫或局部注射凝血酶,则可避免手术。在某些中心,喜欢应用闭塞器械,但它增加了手术的费用,且它本身也有并发症,例如感染。

临床上应用球囊扩张血管成形术,认为偶尔发生远端冠脉粥样硬化性血栓形成,但实际上可能会经常遇到,它也明显限制了临床上对去斑块技术的应用,如动脉斑块切除术及消融激光术的应用。远端冠脉粥样硬化性血栓形成的表现是冠脉血流缓慢、缺血及心肌梗死。从导向性动脉粥样斑块切除的临床研究结果表明,术后肌酸激酶(ereatine kinase,CK)增高与长期预后不良(死亡、心肌梗死,需再用介入治疗)相关。虽然随着旋转型动脉粥样斑块切除技术的改进,手术即时

的微颗粒状血栓的发生已经减少。但这一问题仍值得关注,并需进一步研究。增加血栓发生危险性的患者,包括大斑块、血栓溶解或冠脉病变长的及非局限性或大隐静脉桥内血栓性病变,其发生率约为20%。其中一组报告,1/3有这种并发症的患者死亡。动脉粥样硬化性血栓也并发于支架植入,使无Q波性心肌梗死的发生率,比球囊扩张性血管成形术还高。颗粒性微血栓进入冠脉微循环,可引起仅有CK增高的,无症状性心肌梗死。值得重视的是,即使是CK轻微的增高,也可能是后期结果不良的表现。另一方面是Ⅱb/Ⅲa血小板受体抑制药,滤过器的应用,及"闭塞-吸引"系统,可预防这种并发症。然而并非所有的研究都发现了酶升高与后期结果不良是相关的。对血栓性及大隐静脉桥内病变做直接经皮冠脉介入治疗,血栓切除器械及远端保护技术的应用,起着重要的、越来越明显的作用,同时,目的也在于预防血栓性并发症。

需要血液透析的造影剂所致的肾病,是一种冠脉介入治疗中高费用的并发症。在一组1 828例患者的报道中,15例(0.8%)发生了该并发症,院内死亡率常常很高(33.8%)。造影剂性肾病的独立的预兆,包括基础肌酐清除率下降,糖尿病及造影剂剂量(用造影剂<100ml的患者,勿需进行透析)。对高危险的患者,最重要的是手术前后给予足够的液体及限制造影剂的剂量。有些随机临床研究表明,应用抗氧化剂乙酰半胱氨酸(痰乃净),能明显减少造影剂性肾病的发生,而新近的研究认为,应用多巴胺拮抗药,苯酚多巴(Fenoldopam)对造影剂性肾病无保护作用。对高危险患者,为了预防造影剂肾病的发生,已经有人建议用等渗造影剂。

七、介入疗法后的治疗

最新的ACC/AHA直接经皮冠脉介入治疗指南中强调,患者出院前,建立良好的生活习惯,改善危险因子以及确立药物治疗方案,对动脉粥样硬化的二级预防很重要。推荐的方案应包括:多数患者应用二种抗血小板制剂——阿司匹林与噻烯吡啶(thienopyridine),应用statin目的在于使低密度脂蛋白(lowdensiy lipoprotein,LDL)减到<2.6mmol/L(100mg/dl),禁止吸烟,控制体重,有规律地运动,以及ACC/AHA一致同意作为二级预防的ACE抑制药。初步数据显示,选择性直接经皮冠脉介入治疗成功后给予β阻滞药,对降低死亡率有益处。相当有兴趣的题目是应用噻烯吡啶治疗最合适的时间,植入单纯金属支架患者的研究表明,药物持续应用14d就足以防止支架内血栓形成。然而多数术者推荐应用较长的治疗时间,Sirolimus涂层支架3个月,paclitaxel涂层支架9个月,短距离放射治疗后6个月,而短距离放射治疗+支架者,由于直接经皮冠脉介入治疗部位愈合延迟,则需持续用药12个月。新近来自直接经皮冠脉介入治疗-Cuse及CREDO研究资料表明,持续应用Clopidogrel 1年使许多经选择性直接经皮冠脉介入治疗后患者的死亡率降低20%~30%。

八、未来的展望

新的药物涂层支架的应用,为冠脉介入性治疗的未来,似乎带来了真正的光明。最近开展的用二种抗血小板制剂的方案,大大的减少了亚急性支架内血栓形成,且这一问题并未因药物涂层支架的植入使愈合延迟而恶化,因此,开辟了小血管(2~2.5mm)支架植入的新天地,也进一步扩大了对多血管多处病变的介入性治疗。对于无覆盖物的支架导丝是否会发生后期并发症的问题,有待长期随访观察。对这一课题研究的主要障碍是费用。市场竞争应使这一问题获得某些改善。也还需要更多的资料,以指导药物涂层支架用于复杂病变患者的治疗,如完全闭塞、分叉处病变、大隐静脉桥、弥漫性疾病、左主干及钙化性病变。已改进的对栓塞有保护作用的方法正在逐渐应用,它可用于自身冠状动脉及大隐静脉桥。需要打开慢性完全性闭塞病变的新方法。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 56 章　急性心肌梗死介入治疗

William O'Neill / Bruce R. Brodie

（周晓蓉　译　孙静平　校）

一、历史回顾 / 1339
二、首选经皮冠状动脉介入治疗 / 1340
（一）溶栓治疗随机试验结果的比较 / 1340
（二）支架的辅助疗法和血小板糖蛋白Ⅱa/Ⅲa 抑制药 / 1344
（三）不适合血栓溶解疗法患者的首选经皮冠状动脉介入治疗 / 1346
（四）心脏外科 手术在首选经皮冠状动脉介入治疗方法中的作用 / 1347
（五）首选经皮冠状动脉介入治疗患者的转送和在非外科中心施行首选经皮冠状动脉介入治疗 / 1347
（六）首选经皮冠状动脉介入治疗的技术 / 1348
（七）费用问题 / 1350
（八）ACC / AHA 首选经皮冠状动脉介入治疗的指南 / 1350
（九）挽救性经皮冠状动脉介入治疗 / 1351
三、未来的方向 / 1352
（一）TIMI 血流：微血管再灌注的重要性 / 1352
（二）全身低温疗法 / 1353
（三）易化（facilitated）经皮冠状动脉介入治疗 / 1353
四、总结 / 1353

本章回顾了急性心肌梗死（acute myocardial infarction，AMI）机械灌注的发展史，总结了临床随机试验的结果，详细地说明了介入治疗的益处，简短地提供了未来的研究方向。

一、历 史 回 顾

Fletch 和 Tillet 在他们的论文中，首次描述对血栓栓塞患者，包括心肌梗死的患者实施静脉血栓溶解疗法。从此，开始了急性心肌梗死的机械灌注治疗。不久，Boucek 和他的同事发表了对急性心肌梗死患者，使用导管至主动脉根部输入纤维蛋白溶解药的观察。之后，Favaloro 和同事发明了大隐静脉主动脉弓冠状动脉旁路移植外科手术，并应用于急性心肌梗死的患者。两个研究小组，一组在华盛顿州的 Spokane，另一组在德国的 Göttingen，对急性心肌梗死患者在外科血管再成形术前实施了导管术。首次获得在急性心肌梗死期的冠状动脉解剖知识。De Wood 等人描述了在急性透壁性心肌梗死的早期几小时内，完全性冠状动脉堵死的高度流行性，并定义了心电图损伤波型在鉴别梗死动脉急性完全性堵塞时的意义，患者在此时接受紧急血管成形术最可能受益。

于 1978 年，Rentrop 和他的同事们对于导管相关的急性血栓性冠状动脉闭塞进行了急性导引导丝血管成形术，随后首次报道了 13 例急性心肌梗死患者的机械再灌注治疗。1979 年，在美国心脏病协会（ American Heart Association ）的年会上这些研究者们又报道了选择性冠脉内导管输送

链激酶的结果，标志着再灌注治疗时代的诞生。DeWood 和 Rentrop 的工作被迅速传播，欧洲和美国对再灌注治疗的研究产生了很大的兴趣；随后，很快有许多随机临床试验。Khaja 等人，首次证明冠脉内给予链激酶在建立冠状动脉再灌注中的功效。西部华盛顿的研究者报道了急性心肌梗死患者采用冠脉内链激酶治疗后生存率得以改善。因为选择性血管造影术对于这种治疗是必需的，很快发现大多数患者在成功的溶栓术后仍存留着严重的残余狭窄。Ann Arbor 组证明，球囊血管成形术可能比血栓溶解疗法会更有效地解除残留狭窄，因而，可减少复发性局部缺血和较好地保护左心室功能。在 20 世纪 80 年代中期，由于缺少训练有素的操作者及有限的导管设备，阻碍了为再灌注疗法的冠脉内输入链激酶和早期血管成形术的发展。

于 1984 和 1986 年，GISS 和 ISIS-2 试验的报告，确定了静脉内链激酶治疗，改善急性心肌梗死患者生存率的功效。静脉内输入链激酶和阿司匹林协同用药获得广泛的使用，并成为急性心肌梗死再灌注的标准治疗。很快，研究的焦点聚集在发展新型的可以静脉输入的特殊纤维蛋白血栓溶解药上。由于许多研究者仍考虑到在血栓溶解后存留严重的残余狭窄，因此设计了三组主要的随机试验，TIMI、TIMI Ⅱ-A 和欧洲合作试验，确定血栓溶解疗法后常规经皮冠状动脉介入治疗的价值。而这些试验显示出惊人的，令人失望结果。常规的经皮冠状动脉介入治疗不仅不需要，而且有害。在 20 世纪 90 年代，血管成形术作为一种血溶解法的辅助治疗几乎是被放弃的。

然而，人们对不先用血栓溶解疗法的经皮冠状动脉介入治疗或首选经皮冠状动脉介入治疗仍然很感兴趣。大多数的功绩应该归功于 Hartzler 和他的同事们在 Kansas 市早期的工作，他们证明了首选经皮冠状动脉介入治疗的可行性。同时，Brodie 在北卡罗来纳的 Greensboro，O'Neill 和 Grines 在密执安的 Royal Oak 总结，认为首选经皮冠状动脉介入治疗一直没有被充分地作为一种再灌注的治疗方法被检测。这三个研究小组联合起来，组织了最早的心肌梗死首选血管成形术(PAMI-1)研究组。在 1993 年，该研究组和来自 Zwolle 和 Mayo 医院的研究者们共同发表了首次大规模随机试验的结果，试验比较了首选经皮冠状动脉介入治疗和血栓溶解疗法，证明了首选经皮冠状动脉介入治疗优于血栓溶解疗法，建立了将首选经皮冠状动脉介入治疗作为对急性心肌梗死患者的合理而有竞争性的再灌注策略。

二、首选经皮冠状动脉介入治疗

在 20 世纪 90 年代初期，尽管对 PAMI-1 和 Zwolle 试验的结果，用首选经皮冠状动脉介入与血栓溶解疗法治疗急性心肌梗死对比的相对益处仍有很大的争议。因为介入治疗的设备问题和支持此疗法益处的资料有限，虽然首选经皮冠状动脉介入治疗被公认为是一种合理的再灌注疗法，但并没有被广泛的采用。现在，基于许多比较再灌注疗法随机试验的结果，这个争议在很大程度上已被解决。

(一)溶栓治疗随机试验结果的比较

1. 随机试验　现有随机试验 23 个，包括 7 739例急性心肌梗死的患者，比较首选经皮冠状动脉介入治疗和血栓溶解疗法的结果。最近的荟萃分析总结了这些试验的结果，认为首选经皮冠状动脉介入治疗在减少短期死亡率(5.3% vs 7.4%，$P=0.000\ 3$)，非致命再梗死(2.5% vs 6.8%，$P<0.000\ 1$)，卒中(1.0% vs 2.0%，$P=0.000\ 4$)，和死亡，以及非致命再梗死，卒中的混合终点(8.2% vs 14.3%，$P=0.000\ 1$)等项目上均优于血栓溶解疗法(图 56-1)。长期随访的结果相似，并与使用何种血栓溶解剂(链激酶比特殊纤维蛋白血栓溶解剂)和患者是否被紧急转送接受首选经皮冠状动脉介入治疗无关。首选经皮冠状动脉介入治疗患者颅内大出血的发生率显著地减少(0.05% vs 1.1%，$P<0.000\ 1$)，但是主要出血(多数与插管入口处出血有关)综合危险在首选经皮冠状动脉介入治疗患者中较高(6.8% vs 5.3%，$P=0.03$)(图 56-2)。在最近的试验中由于抗凝药处理的改善和较早的股动脉鞘的取除，首经皮冠状动脉介入治疗插管入口处出血的危险性减少。

荟萃分析报道了首选经皮冠状动脉介入治疗的存活率大于血栓溶解治疗法(每治疗1 000个患者可以多挽救 21 个患者)。纤维蛋白溶解疗法

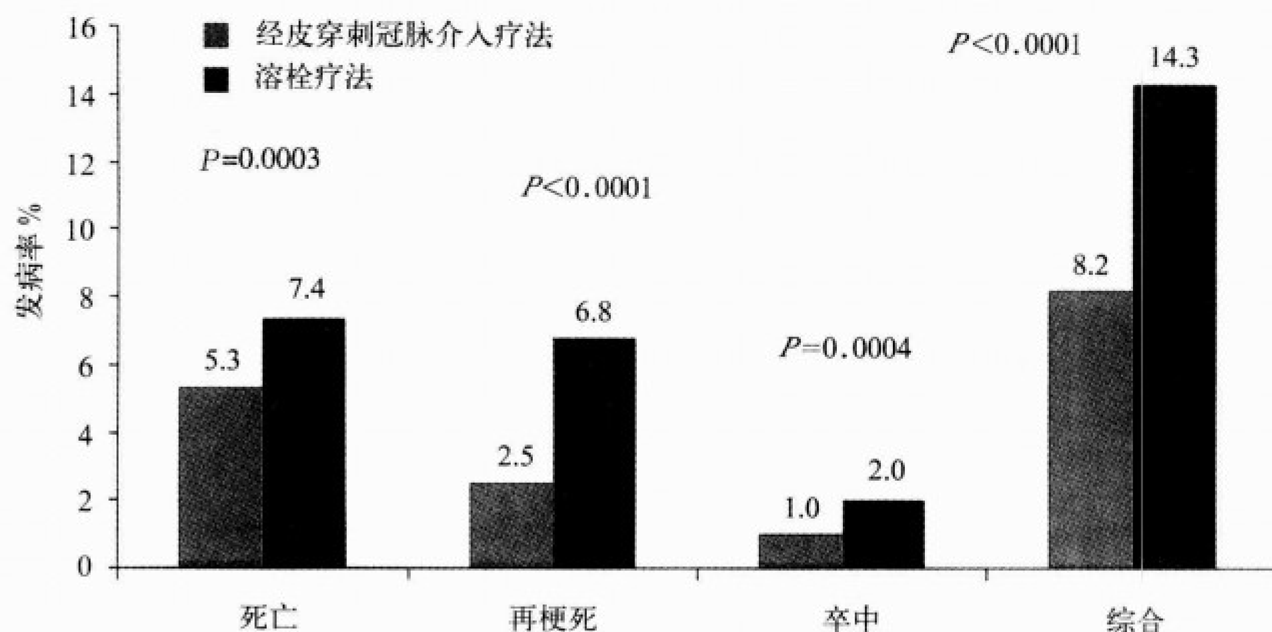


图 56-1 23 个随机试验的荟萃分析比较了急性心肌梗死患者接受首选经皮冠状动脉介入治疗与血栓溶解疗法的短期治疗结果

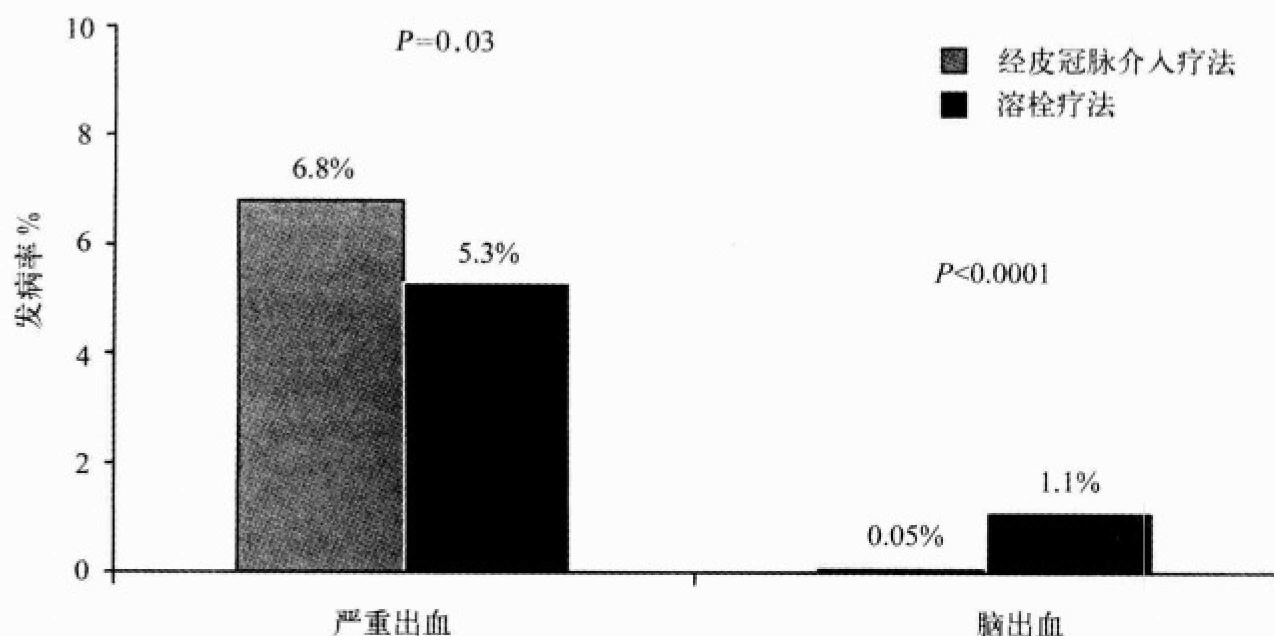


图 56-2 23 个随机试验的荟萃分析比较了急性心肌梗死患者接受首选经皮冠状动脉介入治疗与血栓溶解疗法的出血并发症

试验者合作组（the Fibrinolytic Therapy Trialists,FTT）报道了血栓溶解治疗与安慰剂组相比较的结果,血栓溶解疗法对生存率的益处相（每治疗 1 000 个患者可以多挽救 19 个患者）似(图 56-3)。死亡和非致命性再梗死的相对减少,在所有接受治疗的各组患者中,包括老年患者、妇女、糖尿病患者、前壁或非前壁、陈旧性心肌梗死和被分类为低危或高危的患者是类似的,而高危患者受益最大。几个随机试验特别地评估了这些高危患者。休克试验,对 302 个心源性休克的患者随机进行了紧急血管再成形术与药物治疗对照,发现在行紧急血管再成形术的患者中,6 个月时的死亡率较低（50% vs 63%，$P=0.003$）。特别是在症状开始的 6h 内以治疗和 75 岁以下的患者生存率的改善更明显。Carcia 和他的同事对 220 个前壁心肌梗死的患者随机进行了首选经皮冠状动脉介入治疗与组织纤维蛋白溶酶原激活药的对照试验,发现首选经皮冠状动脉介入治疗使死亡率明显较低（2.8% vs 10.8%，$P=0.02$）。Zwolle 小组对 87 位老年患者(年龄>75 岁)随机

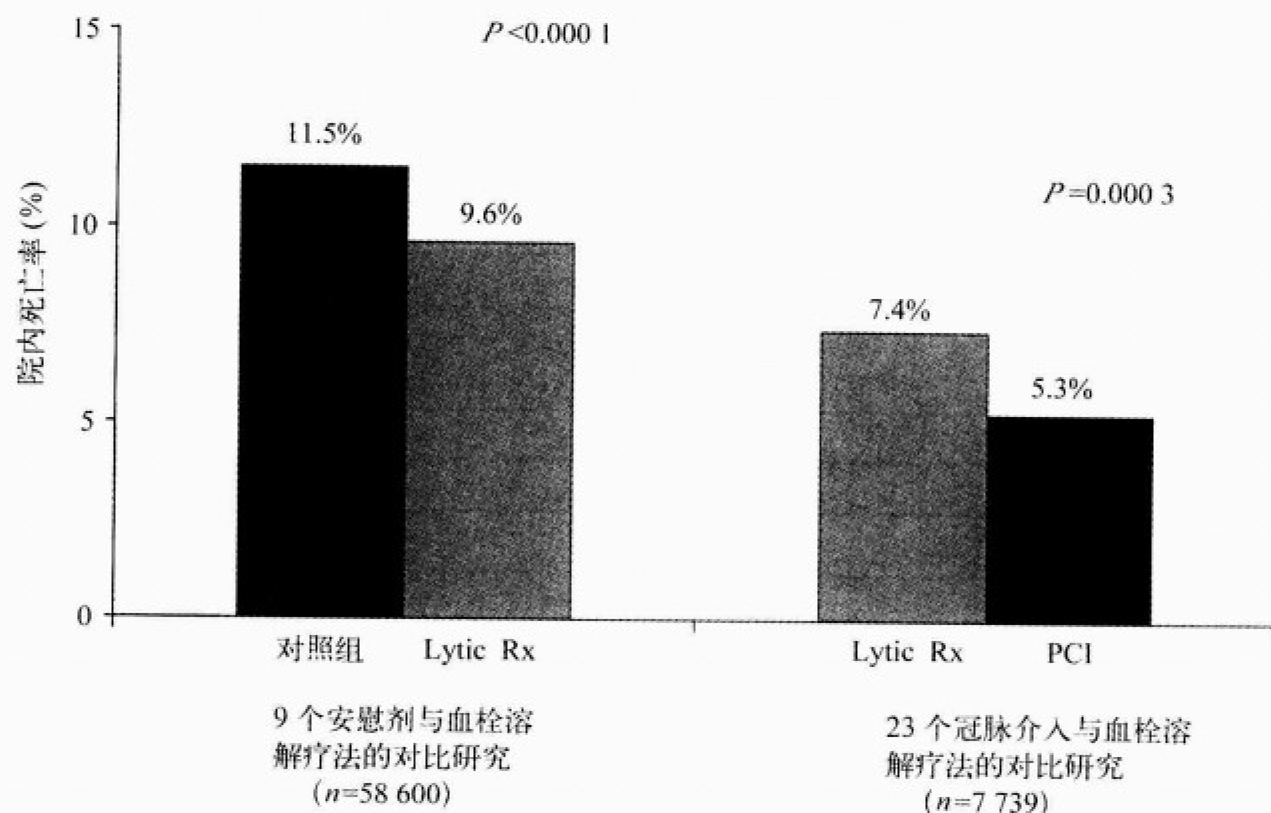


图 56-3 在血栓溶解疗法与安慰剂和首选冠状动脉介入治疗与血栓溶解疗法之间比较死亡率的减少

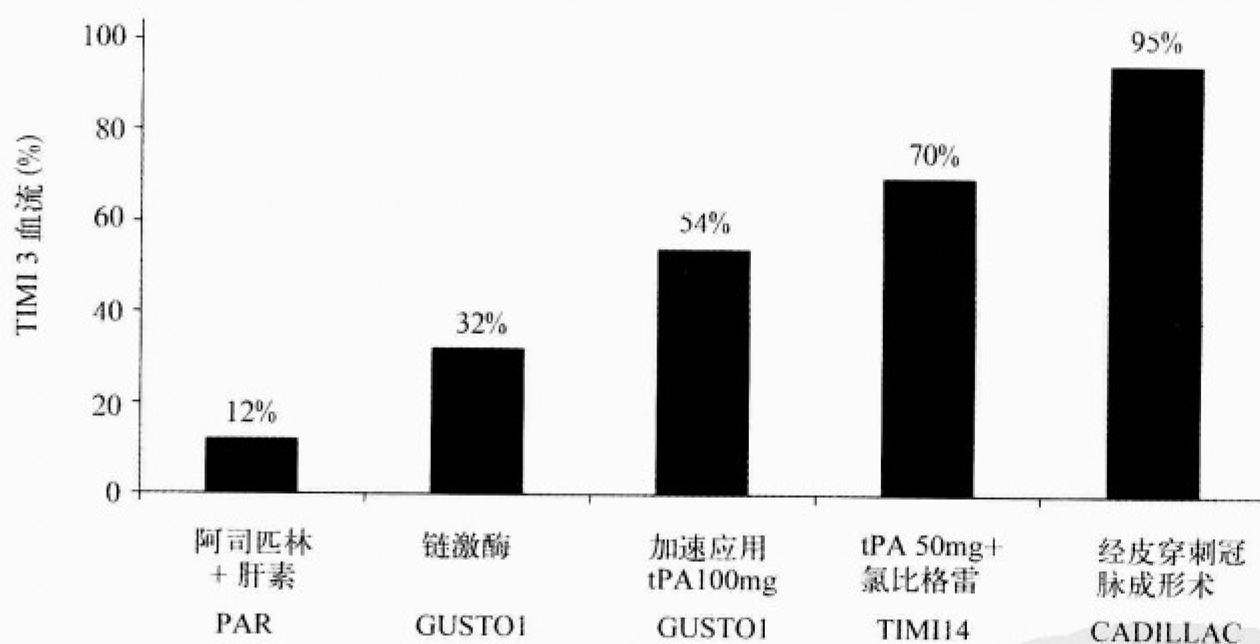


图 56-4 阿司匹林、肝素几种溶栓治疗法与首选血管成形术(经腔冠状动脉血管成形术)后在梗死动脉获得 TIMI-3 血流的频率的比较

进行了首选经皮冠状动脉介入治疗和链激酶溶栓疗法,结果发现首选经皮冠状动脉介入治疗后 30d 时的死亡,非致命再梗死和卒中的混合终点发生率较低(8.7% vs 29.3% ,$P=0.01$)。

2. 梗死动脉内 TIMI 血流的重要性

GUSTO 试验已证明急性心肌梗死患者及时恢复梗死动脉内正常血流的重要性。在随访的导管检查中证明,接受治疗后 90min 内恢复梗死动脉正常顺行血流的患者(TIMI-3),具有最好的左室功能和最低的 30d 死亡率(表 56-1)。血流缓慢(TIMI-2)的患者与 TIMI-3 血流的患者相比,其左心室功能明显降低,而 30d 的死亡率则增高。相似的结果显示在无血流(TIMI-0-1)的患者中。在首选经皮冠状动脉介入治疗患者中发现了相似

的TIMI血流和死亡率之间的相互关系(表56-1)。这些资料表明只有恢复TIMI-3血流才可能有理想的结果,也只有TIMI-3血流是血管"真正"开通的标志。图56-4显示了多种血栓溶解疗法和首选经皮冠状动脉介入治疗后TIMI-3血流恢复率的比较。首选冠状动脉介入治疗比血栓溶解疗法具有较高恢复TIMI-3血流的能力,可能解释了首选冠状动脉介入治疗之后死亡率低的优势。实际上,在首选冠状动脉介入治疗和血栓溶解疗法中的短期死亡率和TIMI-3血流之间,显示出一种不变的反相关系(图56-5)。在一些小型引导性试验中,较新的血栓溶解疗法联合应用低剂量的血栓溶解剂和血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa抑制药,能改善TIMI-3血流的恢复率,但是,仍然明显地低于首选冠状动脉介入治疗所获得的TIMI-3血流的恢复率,在大型的GUSTOV和ASSENT-3试验中没有显示出任何减低死亡率的优势。心包脏层冠状动脉获得TIMI-3血流很重要;然而,再灌注治疗的理想结果同时需要微血管结构和心肌的理想再灌注。这些将在本章中做进一步的讨论。

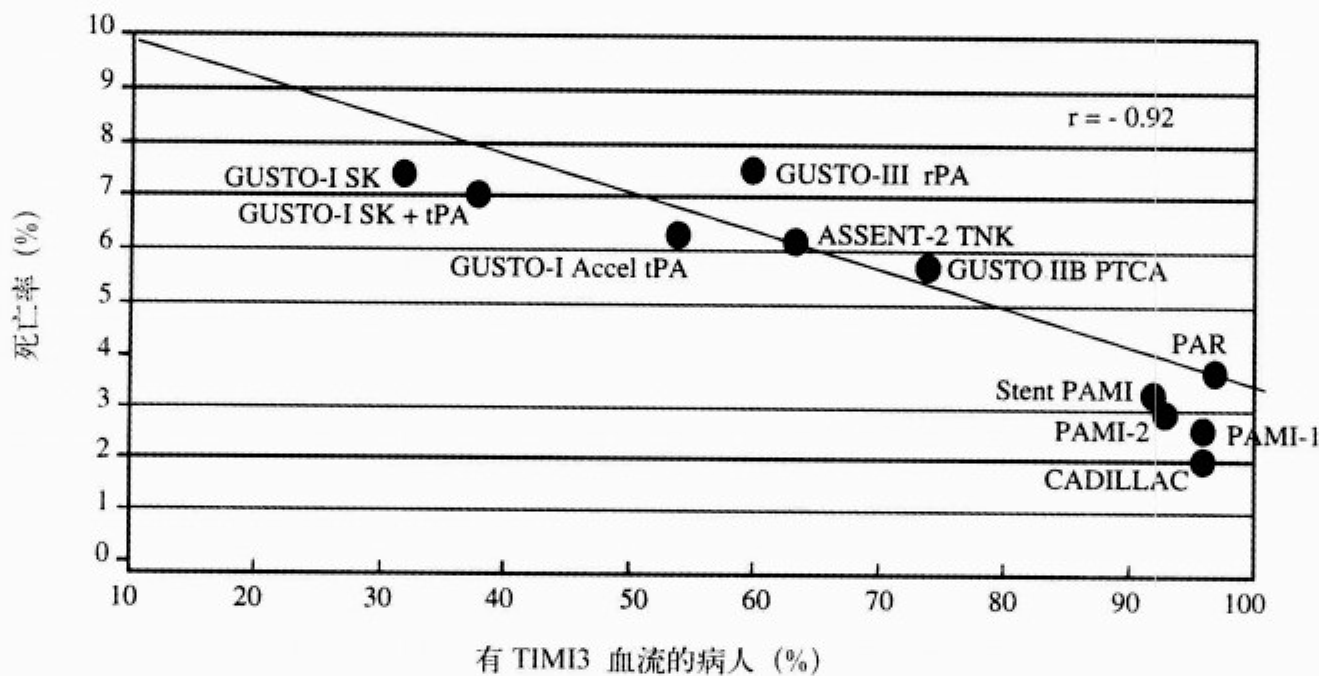


图56-5　在溶栓疗法的GUSTO-I、GUSTO-Ⅲ和ASSENT的临床试验中,及几种首选血管成形术的临床试验中,在梗死动脉紧急地达到TIMI-3血流的频率和短期死亡率的关系

表56-1　急性心肌梗死患者再灌注治疗后30d时死亡率和TIMI血流的相互关系

	30d时的死亡率	
TIMI血流	GUSTO-I (溶栓疗法)	PAMI-1 and PAMI-2 (首选PTCA)
TIMI 0～1	8.9%	17.2%
TIMI 2	7.4%	7.6%
TIMI 3	4.4%	2.1%

3. 后期临床,血管造影的结果和心肌营救

首选经皮冠状动脉介入治疗,在减少死亡率和再梗死方面的早期临床益处大于血栓溶解疗法,后期随访仍保持同样的结果。心肌梗死首选血管成形术(PAMI-1)的研究者们发现,随访2年后,经皮冠状动脉介入治疗比血栓溶解疗法的死亡率和再梗死率都低(14.9% vs 23.0%,$P=0.03$)(图56-6)。同样,Zwolle的研究者们发现5年后,经皮冠状动脉介入治疗与血栓溶解疗法相比,其死亡率(13.4% vs 23.9%,$P=0.01$)和再梗死率

(6.2% vs 21.9%,$P<0.0001$)均较低。两组研究均发现首选经皮冠状动脉介入治疗患者的再住院率较低。Keeley's 最近的荟萃分析也显示出首选经皮冠状动脉介入治疗初始的益处,可保持到随访的6~18个月。

由于支架的置入,改善了首选经皮冠状动脉介入治疗患者后期的血管造影结果(表56-2),再狭窄率被降低至20%~22%,再闭塞为5%~6%,引起心肌缺血靶血管的血管再成形术降至7%~8%,使用血栓溶解疗法而未用经皮冠状动脉介入治疗的患者,梗死血管后期的再闭塞率是20%~28%,如果应用强化抗凝疗法将被减少至15%。虽然首选经皮冠状动脉介入治疗后期血管造影的结果优于血栓溶解疗法,但是,再狭窄和再闭塞仍然是两种再灌注治疗策略的严重问题和临床挑战。药物涂层支架的使用给首选经皮冠状动脉介入治疗后期血管造影结果的近一步改善带来了良好的期望。

表56-2 急性心肌梗死患者在再灌注治疗后3~12个月时梗死动脉再狭窄和再闭塞的比率

	再狭窄率	再闭塞率
首选血管成形术		
首选血管成形术注册($n=203$)	46%	13%
急性心肌梗死支架预试验($n=345$)	34%	9%
阿昔单抗与介入装置降低晚期血管成形术并发症的对照试验 CADILLAC trial (PTCA) ($n=311$)	41%	11%
首选支架植入		
急性心肌梗死支架预试验($n=346$)	20%	5%
阿昔单抗与介入装置降低晚期血管成形术并发症的对照试验 CADILLAC trial (stent) ($n=325$)	22%	6%
血栓溶解疗法		
急性心肌梗死患者溶栓后单独用阿司匹林患者3个月时冠脉影像所示再闭塞率与阿司匹林加 Coumadin 作比较 APRICOT-1 trial ($n=248$)	83%	28%
White et al ($n=215$)		25%
APRICOT-2 trial ($n=308$)		
阿司匹林		28%
华法林+阿司匹林		15%

已经使用配对^{99m}Tc闪烁法直接比较评估首选经皮冠状动脉介入治疗和血栓溶解法之后的心肌挽救。首次置入支架加辅助的abciximab与使用半剂量的组织纤维蛋白溶酶原活化剂加abciximab的溶栓治疗相比较,有较好的心肌挽救率(13.5% vs 8%,$P=0.007$),和较大的挽救指数(挽救的心肌与最初灌注缺损的比率,0.60% vs 0.41%,$P=0.001$)。首选经皮冠状动脉介入治疗所具有的较好的心肌挽救率,与较高的开放率,较少的再闭塞和较好的心肌再灌注相关。

(二)支架的辅助疗法和血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa抑制药

心肌梗死首选血管成形术(PAMI-1)加支架的试验证明,置入支架和单纯气囊血管成形术相比,可减少急性心肌梗死患者的再狭窄,再关闭和首选经皮冠状动脉介入治疗后靶血管的血管再成形的需要。然而,置入第一代Palmaz-schatz肝素涂层支架的患者,经皮冠状动脉介入治疗后TIMI-3血流的恢复率较低,1年时的死亡趋势却较高。此结果,使置入支架不能为常规使用,仅保留用于选择性的患者,特别是经皮冠状动脉介入治疗导致冠状动脉撕裂和结果不理想的患者。最近,CADiLLAC试验评估了2082例急性心肌梗死患者,用首选经皮冠状动脉介入治疗后置入支架及合并应用血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa抑制药abciximab的作用。患者被随机地分配在四个不同的治疗组,单纯经皮冠状动脉介入治疗,经皮冠状动脉介入治疗加用abciximab,纯支架置入,和支架置入加abciximab。与心肌梗死首选血管成形术(PAMI-1)支架的试验的结果一样,置入支架的患者6个月时的再狭窄率比单纯球囊血管成形术明显降低(22.2% vs 40.8%,$P<0.001$),再闭塞为(5.7% vs 11.3%,$P=0.01$),缺血的靶血管再成形术为(6.8% vs 14.7%,$P<0.001$),和

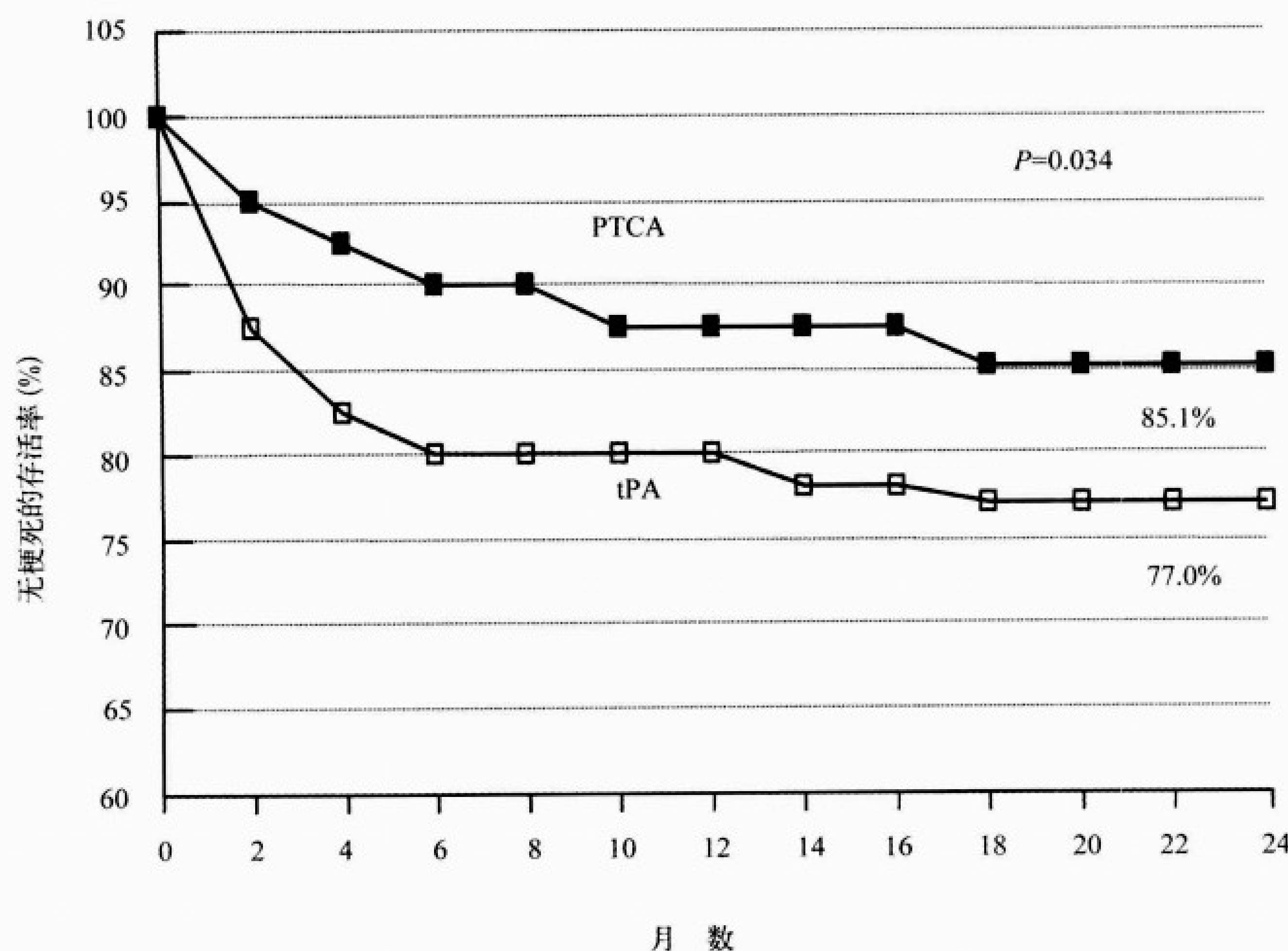


图 56-6　急性心肌梗死患者在接受首选血管成形术（经皮经腔冠状动脉血管成形术）和组织纤维蛋白溶酶原激活药后无心肌梗死的生存率统计学曲线的比较

MACE(包括死亡、非致死性心梗、靶血管血运重建率)发生率,(10.9% vs 18.3%,$P<0.001$)。与心肌梗死首选血管成形术(PAMI-1)加支架试验比较,使用新一代 Multilink 支架(Guidant 有限公司),置入支架后的 TIMI 血流没有降级,6 个月的死亡率无差异(3.6%支架置入比 3.5%经皮冠状动脉介入治疗)。

基于 CADILLAC 试验的资料,现在,支架的置入已被建议常规应用于符合机械介入疗法条件的急性心肌梗死患者。

现有 5 个随机试验在评价 abciximab 作为首选经皮冠状动脉介入治疗的辅助疗法,5 组试验均显示,30d 时的死亡,再梗死或紧急的靶血管血运重建率(TVR)的复合终点的发生率减少(表 56-3)。最大的优越性见于 ADMIRAL 试验,在此试验中,患者在随机接受首选经皮冠状动脉介入治疗前,早期服用 abciximab。发现在接受 abciximab 的患者,除了有较好的临床结果,并可改善首选经皮冠状动脉介入治疗前的梗死动脉开放率,以及改善服用 abciximab 6 个月时的左心室射血分数。CADILLAC 试验显示服用 abciximab 改进 30d 的临床结果,与安慰剂相比,在接受单纯经皮冠状动脉介入治疗的患者中,大部分服用 abciximab 患者的复合终点发生率减少(4.8% vs 8.4%,$P=0.02$),而在经皮冠状动脉介入加用支架的患者则无区别(4.5% vs 5.7%,$P=$NS)。7 个月时的左心室射血分数没有改善。abciximab 的确减少了支架置入患者(0% vs 1.0%,$P=0.03$)以及所有患者(0.4% vs 1.4% $P=0.01$)的急性血栓形成。根据这些试验的资料,显然,逆流地给予 abciximab 是有益的,特别是早期给药,在首选经皮冠状动脉介入治疗之前或在导管室时,那些不适合接受支架置入,仅接受了经皮冠状动脉介入治疗的患者。其他血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 抑制药与机械再灌注联合用于治疗急性心肌梗死的研究尚未见报道。

表 56-3 随机临床试验比较了急性心肌梗死患者接受首选 PCI 加 Abciximab 与首选 PCI 加安慰剂治疗后 30d 时的结果

	Abciximab (%)	安慰剂(%)	p 值
RAPPORT (n=483)			
死亡	2.5	2.1	NS
再梗死	3.3	4.1	NS
紧急靶血管血运重建(CABG)	1.7	6.6	0.006
复合的	5.8	11.2	0.03
ADMIRAL (n=300)			
死亡	3.4	6.6	NS
再梗死	1.3	2.6	NS
紧急靶血管血运重建(CABG)	1.3	6.6	0.02
复合的	6.0	14.6	0.01
ISAR-2 (n=401)			
死亡	2.5	4.5	NS
再梗死	0.5	1.5	NS
紧急靶血管血运重建(CABG)	3.0	5.0	NS
复合的	5.0	10.5	0.04
CADILLAC (n=2 082)			
死亡	1.9	2.3	NS
再梗死	0.8	0.9	NS
紧急靶血管血运重建(CABG)	2.5	4.4	0.02
卒中	0.1	0.2	NS
复合的	4.6	7.0	0.02
ACE (n=400)			
死亡	3.5	4.0	NS
再梗死	0.5	4.5	0.01
紧急靶血管血运重建(CABG)	0.5	1.5	NS
卒中	0.0	0.5	NS
复合的	4.5	10.5	0.02

(三)不适合血栓溶解疗法患者的首选经皮冠状动脉介入治疗

在美国的多数血栓溶解试验中,急性心肌梗死患者中的大多数由于高龄,就医的不及时,冠脉旁路移植术前,心源性休克或出血素质,被认为不适宜于血栓溶解疗法。这些患者构成了一个有非常高的院内死亡率的高危分组。首选经皮冠状动脉介入治疗与血栓溶解疗法相比,它的主要优势之一是可用于大多数急性心肌梗死的患者。仅有的禁忌证是缺乏血管的入口,肾功能不全和活动性出血。

通常心源性休克、老年人、出血素质的患者被认为是不适宜于血栓溶解疗法的患者,但却可以接受,并受益于首选经皮冠状动脉介入再灌注疗法。如前所述,在心源性休克的患者,与药物治疗,包括血栓溶解疗法相比较,紧急血管再成形术可减少死亡率。年龄较大的患者经常被排除在血栓溶解试验之外,而在试验中注册的年老的患者由于接受了首选经皮冠状动脉介入治疗,死亡率明显降低。由于出血危险,血栓溶解疗法为禁忌证的急性心肌梗死患者死亡率高,观察资料建议首选经皮冠状动脉介入治疗的再灌注可以减少死亡率。

很少资料支持再灌注疗法在症状出现 12h 后就医的患者有优越性。惟一的例外是长期持续性,缺血性胸疼的患者。这些患者常有侧支循环到梗死区的血流,在首选经皮冠状动脉介入再灌注后,显示出左心室功能明显恢复。在随机试验中,急性心肌梗死,而无心电图的 ST 段抬高,及左束支阻滞的患者,没有显示血栓溶解疗法的疗效,不考虑为血栓溶解疗法的候选人。TACTICS

试验证明上述患者，如是适应证，接受早期导管(24～48h)和经皮冠状动脉介入治疗的效果，但是没有资料支持紧急经皮冠状动脉介入治疗有优越性。

尽管冠脉旁路移植术前不是血栓溶解疗法的禁忌证，但通常这些患者是排除在血栓溶解试验之外的。在急性心肌梗死患者，移植的大隐静脉闭塞而进行的血栓溶解疗法后的再灌注率明显低于自身血管发生闭塞的血栓溶解疗法后的再灌注率(在GUSTO I试验中TIMI-2～-3血流分别是：48% vs 69%，$P<0.01$)。大隐静脉移植后闭塞的患者接受首选经皮冠状动脉介入治疗后再灌注的比率虽高于血栓溶解疗法，却低于自身血管闭塞，接受首选经皮冠状动脉介入治疗后的再灌注的比率。心肌梗死首选血管成形术(PAMI-2)试验中，大隐静脉移植后闭塞的患者中，70%的闭塞血管可获得TIMI-3血流，而自身冠状动脉闭塞的患者中高达94%。接受过冠状动脉旁路移植术，与未接受过冠状动脉旁路移植术的患者相比，院内死亡率较高(6.9% vs 2.6%，$P=0.05$)。首选经皮冠状动脉介入治疗在治疗由于大隐静脉移植后闭塞引起的急性心肌梗死患者时，优于血栓溶解疗法。因此，为了改进疗效，新技术(比如远端防护)是必需的。

(四)心脏外科手术在首选经皮冠状动脉介入治疗方法中的作用

不是所有急性心肌梗死的患者能够紧急地送到心脏导管室行经皮冠状动脉介入治疗。大约10%的患者根据病情，被分类接受药物治疗或冠状动脉旁路移植术[primary coronary artery bypass grafting(CABG)]为首选的再灌注的疗法。在有严重的左主干或3支冠状动脉病变但梗死的动脉中又有TIMI-3血流的患者，可能被选择行冠状动脉旁路移植术，因为有时间允许转送患者到手术室。其余没有行经皮冠状动脉介入治疗的患者则接受药物治疗。这些患者包括：没有心肌梗死(被错误诊断)，梗死动脉没有显著狭窄(可解除的痉挛或血栓)，无法识别梗死动脉，少数患者可能有不适合的解剖或梗死的动脉非常小。

不成功的血管成形术后，急性再梗死或复发的心肌缺血的患者均为冠状动脉旁路移植术的适应证。左主干或严重的多支血管病变可做选择性地冠状动脉旁路移植术为确定的治疗。在有经验的医疗中心，由于支架的可获得性，因血管成形术失败而需要进行紧急冠状动脉旁路移植术者罕见(大约0.4%)，由于再梗死或复发性心肌缺血不能接受再次经皮冠状动脉介入治疗，而需要实施紧急冠状动脉旁路移植术者也少见(0.1%)。在首次成功的首选经皮冠状动脉介入治疗之后，需要选择性冠状动脉旁路移植术治疗剩余冠状动脉病变者，为2%～5%。所有首选经皮冠状动脉介入治疗的患者中，6%～10%的患者需要做冠状动脉旁路移植术。考虑到这些患者病情的严重性，手术死亡率是可接受的(在PAMI-2试验中，紧急冠状动脉旁路移植术为6.4%，选择性冠状动脉旁路移植术为2.0%)。心脏外科手术也适用于急性心肌梗死有机械性并发症的患者，如室间隔破裂、乳头肌破裂引起的急性二尖瓣关闭不全，因心肌破裂导致心源性休克的心脏压塞，这些患者如不进行手术治疗，临床后果极差；而应选择紧急外科手术。有严重左主支病变及心源性休克的患者(无机械并发症)也是紧急冠状动脉旁路移植术的候选人。

(五)首选经皮冠状动脉介入治疗患者的转送和在非外科中心施行首选经皮冠状动脉介入治疗

经皮冠状动脉介入治疗急性心肌梗死的应用一直受限于大多数医院没有介入导管室和没有此专业技能的医护人员。直到近来，因治疗延缓对临床结果和心肌挽救存在有害的影响，在社区医院就诊的急性心肌梗死患者的转送仍没有被广泛的推荐。最近的研究提示，由于转送患者，虽延缓了实施首选经皮冠状动脉介入治疗的时间，仍是可行的。

现有5个随机试验，比较急性心肌梗死患者被转送实施首选经皮冠状动脉介入治疗与在就地社区医院接受溶栓疗法的结果(表56-4)。最大的试验，DANAMI-2试验(是2002年ACC年会的几项里程碑性研究之一)，收集了1 129例在社区医院就诊的急性心肌梗死患者，随机地分为两组，一组经就诊社区医院被转送而实施首选经皮冠状动脉介入治疗，另一组就地接受组织纤维蛋白溶酶原激活剂治疗。两组比较的结果发现，首选经皮冠状动脉介入治疗组的患者，30d时的死亡，再梗死和卒中率较低(8.5% vs 14.2%，$P=$

0.002)。最新的试验，PRAGUE-2，在社区医院就诊的850位急性心肌梗死患者被分别随机地就地接受尿激酶溶栓疗法和转送他院接受首选经皮冠状动脉介入治疗。接受经皮冠状动脉介入治疗组，患者的死亡率(6.8% vs 10.0%，P=0.12)，和复合事件(死亡，再梗死，或卒中)发生率较低(8.4% vs 15.2%，P=0.003)。通过对这些病例的分析，在及时接受紧急首选经皮冠状动脉介入治疗治疗的病例中，死亡率显著降低(6.0% vs 10.4%，P<0.05)。这些试验引起人们巨大的兴趣，并支持心脏病发作中心的概念，它与创伤中心相似。

表 56-4 随机临床试验比较了患者经转送接受首选 PCI[1] 对照患者就地接受血栓溶解疗法后 30d 时的结果

	死亡	再梗死	中风	复合的	P 值	延误治疗时间[3]
Vermeer (n=150)						
PCI	6.7	1.3	2.7	10.7	0.25	90 min
阿替普酶(纤维蛋白溶酶原激活药)	6.7	9.3	2.7	18.7		
PRAGUE-1 (n=200)						
PCI	6.9	1.0	0	7.9	0.005	88 min
链激酶	14.1	10.1	1.0	23.2		
AIR PAMI (n=137)						
PCI	8.4	1.4	0	8.5	0.33	104 min
阿替普酶(纤维蛋白溶酶原激活药)	12.1	0	4.5	13.6		
DANAMI-2 (n=1 572)						
PCI	6.6	1.6	1.1	8.0	0.000 4	61 min
阿替普酶(纤维蛋白溶酶原激活药)	7.5	6.3	2.0	13.5		
PRAGUE-2 (n=850)						
PCI	6.8			8.4	0.003	92 min
链激酶	10.0			15.2		

(1) 经皮冠状动脉介入治疗

(2)比较混合终点

(3)治疗延迟(Treatment delay) 是指从患者发病开始到用 PCI 治疗时的球囊充盈和症状发作到血栓溶解疗法之间的时间

急性心肌梗死的患者可以从这些中心直接送到病例多且具有高水平的机械再灌注医疗中心。

心脏外科手术是实施首选经皮冠状动脉介入治疗技术不可分割的一部分。已证明，一旦严格标准建立，首选经皮冠状动脉介入治疗能够在不具备行心脏外科手术的社区医院安全有效的实施。C-PORT(亚特兰大心血管患者预后研究)研究评估了在拥有导管室而不能进行心脏外科的医院做首选经皮冠状动脉介入治疗或选择性经皮冠状动脉介入治疗的结果。C-PORT 研究者证明，技术好的操作者，在附近一般的中心实施经皮冠状动脉介入治疗；首选经皮冠状动脉介入治疗比溶栓疗法相比，6 个月的死亡，再梗死，或卒中的复合事件发生率较低(12.4% vs 19.9%，P=0.03)。基于这些随机试验和其他观察研究，美国心脏病学院(American College of Cardiology)和美国心脏协会(American Heart Association)(ACC /AHA)制定的临床指南，承认有经验的操作者，在可获得外科资源，有严谨的治疗方案和病例选择适当的前提下，可在地方社区医院实施首选经皮冠状动脉介入治疗。

(六)首选经皮冠状动脉介入治疗的技术

1. *急诊室的治疗* 为了避免延缓导管操作，当计划为确诊或怀疑为急性心肌梗死的患者做首选经皮冠状动脉介入治疗时，应仅做有限而必须的病史和体格检查。到导管室之前，给患者325mg 速溶可嚼阿司匹林，肝素5 000U静脉注射，舌下含服硝酸甘油，静脉输入 β-阻断药(有阻断药禁忌证者除外)，供氧，适当的把患者从急救室送至导管室。

2. *心脏导管术和血管造影术* 股动脉通常被选择为插管部位，以便需要时允许使用较大的器械；及在有适应证时，使用主动脉内气囊泵或静脉内的起搏等辅助疗法。如用血小板糖蛋白

Ⅱb/Ⅲa抑制药，应测定活化凝血时间(ACT)，辅加肝素，可使活化凝血时间延长至>300s，或维持在200s～300s。在实施介入治疗前，为了评估心室和瓣膜功能不全的严重性，帮助识别梗死血管(如果不确定时)，决定是否需要辅助疗法，例如，主动脉弓内气囊泵和肺动脉导管插入，即使患者的血流动力学不稳定，也应行左心室造影。偶然会发现未曾怀疑过的乳头肌的破裂，室间隔缺损，甚至少见，但明显的游离壁破裂，而能及时实施紧急外科手术。反之，证明左心室功能正常可能提示，应早期考虑非缺血性的诊断，例如主动脉夹层或心包炎。在右冠状动脉闭塞的患者，股静脉鞘的置入有助于必要时插管行临时经静脉的起搏。在低血压和血流动力学不稳定的患者，肺动脉导管的置入非常重要，可以确定和监测患者的血流动力学。使用脉搏血氧计监护氧饱和度也非常有帮助。在诊断性冠状动脉和左心室血管造影后，根据患者病情分类，选择最适当的治疗。约10%的急症冠状动脉造影的患者，未能接受首选经皮冠状动脉介入治疗，而根据前面所描述的标准分类，做外科旁路移植术或药物治疗。

3. 首选经皮冠状动脉介入术的过程　首选经皮冠状动脉介入治疗一般使用6～7F的标准导引导管和1.016mm(0.04英寸)柔软或尖端柔软的，易操纵的导引导丝，柔滑的导丝头几乎总是能够通过新形成的松软血栓(与慢性完全性闭塞有明显的差别)，与较僵硬的导丝相比可减低血管的创伤。由于闭塞远端的操作通常是盲目的，导引导丝要沿着梗死动脉很好地推进，确保它是在真正的管腔内，而不是在小侧支血管或在内膜夹层内。如果梗死动脉已完全闭塞，在导丝穿过闭塞处后再灌注也随之建立。如若没有，可能更适合选用球囊穿过闭塞，然后回抽球囊建立再灌注，而无需充盈球囊(避免再灌注损伤)。使用导丝和球囊线状穿通技术，逐渐缓慢的获得的再灌注与在穿过闭塞之后快速扩张球囊所获得的再灌注相比，可能降低再灌注引起的心律失常。梗死损伤的球囊血管成形术或支架置入所使用的技术与常规的经皮冠状动脉介入治疗相似。在成功的心外膜梗死动脉开通后可能出现无血流(TMI-0至-1血流)或缓慢血流(TIMI-2血流)，一般是由于痉挛，远端的栓子或内皮损伤引起的微血管功能障碍所致。冠状动脉内输注维拉帕米(verapamil)，腺苷(adenosine)，硝普盐(nitroprusside)治疗，常帮助改善血流。Abciximab也可能对无血流有帮助。有少数患者例外(如顽固性心源性休克)，首选经皮冠状动脉介入治疗仅适用于梗死的动脉。梗死血管上的串列病变可被扩张，但是过多扩张非梗死的动脉会使过多的心肌遭受急性损伤的危险。

4. 导管室并发症　随着操作者经验的增加，医疗器械的改善，患者的选择适当和支架的应用，首选经皮冠状动脉介入治疗的主要导管室并发症已经很少发生，心肌梗死首选血管成形术(PAMI-2)加支架试验，在非休克的患者中急性导管室并发症的发生显示在表56-5。因经皮冠状动脉介入治疗失败导致死亡或需紧急外科旁路移植术者已很少见。室性心动过速或室颤，心搏停止和心动过缓，(包括Ⅱ和Ⅲ度房室传导阻止)，低血压是最普通的并发症，一般在再灌后立即出现。随着操作者经验的增加，这些并发症通常能被有效的处理和预防。

表56-5　在支架PAMI临床试验中首选血管成形术和首选支架植入的急性导管室并发症

并发症	支架(n=451)(%)	PTCA(n=448)(%)	结合的(n=899)(%)
导管室死亡	0.2	0	0.1
急症外科旁路移植手术	0.2	0.2	0.2
心跳骤停			
室性心动过速/心室颤动	3.1	4.7	3.9
心肺复苏	0.9	0.4	0.7
插管	0.2	0.7	0.4
心搏停止/心动过缓	9.3	8.5	8.9
持续性低血压	7.8	8.3	8.0

5. *辅助性主动脉内气囊反搏术* 几组研究评价了 在高危患者中，于首选或急诊经皮冠状动脉成形术再灌注后，预防性应用主动脉内球囊反搏术的价值。最初的研究，根据梗死动脉的再闭塞和局部反复缺血较少，认为是有利的；但是近来较大的试验，包括心肌梗死首选血管成形术(PAMI-2)加支架试验的结果显示几乎或没有益处。这些试验的结果和冠状动脉支架的应用，减少了再关闭和反复局部缺血的发生率；在首选经皮冠状动脉介入治疗后，血流动力学稳定的患者主动脉内球囊反搏术的应用明显减少。下列情况通常为主动脉内气囊反搏术的适应证，在首选经皮冠状动脉介入治疗之前有充血性心力衰竭或休克，血流动力学不稳定者，有急性梗死机械并发症的患者，和那些解剖上不适合接受经皮冠状动脉介入治疗的患者；主动脉内气囊反搏术可作为手术前的过渡。在选择性高危患者的首选血管成形术前，预防性应用主动脉内气囊反搏术，可能有防止血流动力学恶化的作用。

6. *经皮冠状动脉介入治疗后的处理* 在心肌梗死首选血管成形术(PAMI-2)加支架试验和CADILLAC试验中已经将手术后的处理标准化。介入手术后，应停止应用肝素2～4h，直到活化凝血时间(ACT)＜170s，与此同时除去血管鞘。血管鞘去除2h后，恢复肝素的使用，15U/(kg·h)持续2h，调整滴速以维持aPTT在60～80s。介入治疗后全剂量的肝素应持续48h，然后减至1/2的剂量持续12h，以预防高凝状态反弹，然后停止使用肝素。接受abciximab治疗的患者，介入手术后不使用肝素。低危的患者可直接从导管室转入病房[而不是CCU(the coronary care unit)]，术后第3日可以出院，(入院日为0)。阿司匹林应该常规使用。置入支架的患者，口服Clopidogrel每日75mg，连续4周。在有充血性心力衰竭(CHF)、低血压、低射血分数(＜40％)的患者，如果没有禁忌证，应使用血管转换酶抑制药(angiotensin- converting enzyme)。在没有禁忌证者，应常规口服β-阻滞药。在出现反复缺血和再梗死症状和心电图改变的患者，如若需要，应再次接受紧急导管术和介入治疗。

(七)费用问题

几个早期随机试验的资料，提供了首选经皮冠状动脉介入治疗和血栓溶解疗法两者之间费用和住院时间的比较。其结果提示，首选经皮冠状动脉介入治疗更具优势。接受首选经皮冠状动脉介入治疗的患者，较少有复杂的住院过程，再梗死和复发性缺血的发生率低，因而住院时间短，花费低。开始的首选经皮冠状动脉介入治疗导管室花费较高，但组织纤维蛋白溶酶原激活药的价格也高，两者相抵；接受导管术和首选经皮冠状动脉介入治疗，又用血栓溶解疗法患者的费用相对高。

首选经皮冠状动脉介入治疗早期出院的策略可能进一步减少花费。早期出院，使首选经皮冠状动脉介入治疗比血栓溶解疗法显示出两个优势。首先，复发性缺血和再梗死的发生率明显减少，不像在血栓溶解疗法，缺血事件通常被限制在前2d。其次，首选经皮冠状动脉介入治疗的心脏导管插管术时，所获得的血管造影的资料为风险分类提供了非常有力的信息。心肌梗死首选血管成形术(PAMI-2)加支架试验证明了接受首选经皮冠状动脉介入治疗的低危患者早期出院的安全性，及可节约费用。心肌梗死首选血管成形术(PAMI-2)加支架和CADILLAC试验提示，术后第2天或第3天早期出院的可行性。冠状动脉介入加支架和血小板辅助治疗对首选经皮冠状动脉介入治疗花费的影响正在显现，心肌梗死首选血管成形术(PAMI-2)加支架的研究者发现，置入支架比单纯血管成形术早期增加的花费，部分出院后的花费降低所弥补，由于在支架置入组靶血管血管再成形术减少。由于技术的改进和价格的调整，1年时，单纯支架置入所增加的花费，每个患者约多350美元。急性心肌梗死患者为避免再次血管成形术而置入支架所需的花费与选择性置入支架所需花费相似。在首选经皮冠状动脉介入治疗中，由于使用abciximab，和其他血小板抑制药而增加的花费，及临床效果正在评价中。

(八)ACC/AHA首选经皮冠状动脉介入治疗指南

基于大量随机试验的结果，有经验的操作者及时地为ST段抬高和左束支传导阻滞的急性心肌梗死患者进行首选经皮冠状动脉介入治疗作为再灌注治疗的一类适应证(表56-6)。在心源性休克和明确对血栓溶解疗法有禁忌证的患者中，作为再灌注疗法，首选经皮冠状动脉介入治疗比

血栓溶解疗法更可取。在病例选择适当和有严格处理方案的情况下,有经验的操作者在没有心脏外科支持的医院也可实施首选经皮冠状动脉介入治疗,但操作者需要与有心脏外科设备的医院预先联系。这样的医院必须有经皮冠状动脉介入治疗操作规划并与已建立的标准相符。

表 56-6 ACC/ AHA 急性心肌梗死患者实施首选经皮冠状动脉介入治疗的标准

分类Ⅰ
1. 作为一种血栓溶解的替换治疗方法,适用于 S T 段抬高或新的,被推测为新的左束支传导阻滞(LBBB)的患者,且患者能够在心肌缺血症状开始的 12h 之内,或如果症状持续超过 12h,接受实施血管成形术,由有经验的操作者在有经验的合作小组的配合支持下,在设施完善的导管室适时实施手术操作时
2. 患者急性 ST 段抬高/ Q 波的出现在 36h 之内,或新的 LBBB 心肌梗死导致了心源性休克,年龄<75 岁,在休克开始的 18h 内能够接受实施再血管成形术
分类Ⅱa
作为一种再灌注的方法,适用于对血栓溶解疗法有禁忌证而需再灌注治疗的患者
分类Ⅱb
急性心肌梗死的患者没有 ST 段的抬高但是梗死动脉的血流减少(心肌梗死溶栓后的血流低于 TIMI-2 血流),且在症状开始的 12h 之内能够接受血管成形术
分类 Ⅲ
这组分类适用于下列的急性心肌梗死患者
1. 在急性心肌梗死时非梗死相关动脉经受了选择性的血管成形术的患者
2. 在症状开始后已超过 12h 并没有心肌缺血证据的患者
3. 在接受了纤维溶解疗法和没有心肌缺血症状的患者
4. 适宜于血栓溶解疗法,经历着由低资历,实践病例数少的操作者在没有能力开展心脏外科手术医院的导管室实施首选血管成形术的患者

LBBB. 左束支传导阻滞

(九)挽救性经皮冠状动脉介入治疗

目前,纤维溶解疗法仅使 50%～60%的患者获得成功的再灌注(TIMI-3 血流)。挽救性经皮冠状动脉介入治疗,是一种在血栓溶解失败后,对梗死血管进行机械性再开通,作为辅助治疗,试图改善失败的血栓溶解疗法的结果。观察研究证明援救性经皮冠状动脉介入治疗能够使 82%～92%的患者获得成功的再灌注,但是梗死动脉的再闭塞常见,左心室功能的恢复不定。两组中等规模的随机试验评价了挽救性经皮冠状动脉介入治疗的效果。TAMI -5 试验包括 575 例经组织纤维蛋白溶酶原激活药或尿激酶治疗失败的急性心肌梗死的患者,随机地分到进行紧急性血管造影及挽救性经皮冠状动脉介入治疗和保守治疗组。紧急导管术组 30%的患者接受了挽救性经皮冠状动脉介入治疗,成功率为 80%。在出院时,紧急导管术组的梗死动脉的开放率稍高(94% vs 90%,$P=0.07$),局部室壁运动较好,和复发性缺血较少;但是死亡率,再梗死或左心室射血分数在两组间无区别。RESCUE(Randomized Evaluation of Salvage Angioplasty with Combined Utilization of Endpoints)试验。包括 151 例首次前壁心肌梗死的患者,随机地分别接受溶栓治疗后的挽救性经皮冠状动脉介入治疗及保守治疗,这些冠脉闭塞的患者从胸痛开始至挽救性经皮冠状动脉介入治疗的时间不超过 8h。死亡和充血性心力衰竭复合事件发生率在挽救性经皮冠状动脉介入治疗组减少(6.4% vs 16.6%,$P=0.05$),和运动左心室射血分数较高(43% vs 38% $P=0.04$)。尽管发现了这些益处,但是作者认为,研

究者有很强的偏见，没有随机分配那些早期就诊的患者。

特别在组织纤维蛋白溶酶原激活药溶栓治疗后，与首选经皮冠状动脉介入治疗相比，挽救性经皮冠状动脉介入治疗的血管造影成功率较低，而再闭塞率较高，限制了它的有效性。然而，最近的观察研究，挽救性经皮冠状动脉介入治疗中使用冠状动脉支架的结果表明介入治疗的成功率升高，和再闭塞率降低。其中最大的研究包括 167 例患者，报告的成功率为 98%，再闭塞率仅为 1.2%，非休克患者，30d 时，死亡和再梗死的综合指标仅为 1.4% 。糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 血小板抑制药也可能提高了挽救性经皮冠状动脉介入治疗的结果，但这点还没有很好地研究，当阿司匹林，肝素，ticlopidine 或 clopidogrel 和糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 血小板抑制药与血栓溶解疗法联合使用时出血的危险可能更高。

挽救性经皮冠状动脉介入治疗的主要限制是缺乏一种可靠的非介入方法来确定血栓溶解疗法后的再灌注。心电图对预示梗死动脉的开放具有特异性，特别是 ST 段抬高的完全(>70%)恢复，但这仅见于少数患者。大多数患者只有部分或没有 ST 段抬高的恢复，梗死动脉是否开放则不肯定。结果常需要紧急的血管造影，以确定梗死动脉的开放。基于这些可获得的资料，被认为失败的溶栓术后的前壁或大面积心肌梗死的患者，常应考虑紧急血管造影和挽救性经皮冠状动脉介入治疗。这些患者多表现出持续性胸前区疼痛，抬高的 ST 段不恢复，或血流动力学的损害在治疗后持续超过 90min。

挽救性经皮冠状动脉介入治疗应区别于促进性经皮冠状动脉介入治疗(下面解释)，促进性经皮冠状动脉介入治疗是在药物疗法后的有计划的执行紧急经皮冠状动脉介入治疗。应用促进经皮冠状动脉介入治疗，药物疗法与经皮冠状动脉介入治疗有协同作用，经皮冠状动脉介入治疗是计划的。而挽救性经皮冠状动脉介入治疗通常是没有计划的。

三、未来的方向

(一)TIMI 血流：微血管再灌注的重要性

首选经皮冠状动脉介入治疗，对恢复心包脏层冠状动脉的正常血流(TIMI-3)非常有效，约占急性心肌梗死患者的 90%；但这些患者中的一半在组织水平的再灌注并不理想，血管造影的充血评分较低，超声心动图造影剂冲盈不理想，或心电图 ST 段的恢复不完全。获得心包脏层冠状动脉 TIMI-3 血流是非常重要的，而再灌注疗法理想的结果也要求理想的微血管或心肌的再灌注。首选经皮冠状动脉介入治疗后不理想的心肌再灌注的原因不清楚。一种可能的原因是远端血栓栓子的形成和在实施经皮冠状动脉介入治疗时动脉粥样硬化斑块的碎片导致了远端微血管循环的堵塞。许多器械和药物正在临床试验中被检测，希望这些方法将会改善心肌的再灌注和得到较好的结果。导引导丝栓子防护装置(Medtronic PercuSurge，Sunnyvale，California)在大隐静脉移植血管后的选择性经皮冠状动脉介入治疗中，可有效地减少远端栓子形成。EMERALD (Enhanced Myocardial Efficacy and Recovery by Aspiration of Liberalized Debris)试验正在评价自身冠状动脉的首选经皮冠状动脉介入治疗过程中导引导丝装置的远端防护作用，预测这将改善 ST 段的恢复和提高心肌的存活率。

在急性心肌梗死的发病机制中，血栓扮演了一个重要的角色，可能危及治疗的结果，引发远端的栓塞。The AngioJet Rheolytic 血栓切除术导管(Possis medical，Minneapolis，Minnesota)最近被批准用于去除血栓，通常在经皮冠状动脉介入治疗过程中用于治疗血栓性病变。AIMI(在经皮冠状动脉介入治疗的急性心肌梗死患者中 The AngioJet Rheolytic 血栓切除术)试验正在评价血栓切除术在改善治疗结果，预防远端栓塞形成和增强心肌营救的作用。正在研究的 X-SIZER 导管，另一种血栓切除术导管(ev3，Plymouth ，Minnesota)，已被允许作为首选经皮冠状动脉介入治疗的一种辅助装置。一组小型的随机试验，在置入支架前使用 X-SIZER 血栓切除导管显示，可改善 ST 段的恢复，并提示微血管再灌注的改善。

对心肌有害的作用可能不是来自远端的栓塞形成，而是再灌注时出现的再灌注损伤，导致不理想的心肌再灌注。再灌注损伤的病理机制了解甚少，可能与补体相关的炎性反应，氧自由基的形成，或其他几种的机制有关。腺苷有可能通过抑

制氧自由基形成，和预防中性粒白细胞的激活，减少再灌注的损伤。腺苷治疗急性心肌梗死的研究Ⅰ（AMISTAD Ⅰ，Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine）发现用腺苷治疗前壁梗死的患者，梗死面积减小33%，而对下壁梗死的患者却无益。AMISTAD Ⅱ评价腺苷在接受溶栓疗法或首选经皮冠状动脉介入治疗的前壁梗死患者的结果，临床事件和梗死面积均无显著减少。然而，首选经皮冠状动脉介入治疗后有成功的再灌注；而且，接受腺苷治疗的患者，临床事件的发生率较少(11% vs 15%，$P=0.043$)，使用大剂量腺苷的患者，梗死面积减小(11% vs 26%，$P=0.003$)。在另一组再灌注损伤的试验中，研究补体抑制药 pexelizumab（Alexian Pharmaceuticals and Procter & Gamble），用于急性心肌梗死患者经首选经皮冠状动脉介入治疗后的患者，显示出死亡率惊人的降低。这个令人惊讶的结果，尽管不伴有梗死面积的减少，却引起了关于死亡率降低的可能机制问题。这两个临床试验的结果，足以鼓励研究者，并有正当理由对减少再灌注损伤的这些和其他制剂的进一步研究。

(二)全身低温疗法

全身低温导致心肌温度的降低，可使梗死面积减少。在急性心肌梗死的情况下，心肌降温，通过降低心肌的代谢活动，可能延长心肌存活的时间，并有助于预防再灌注损伤。最近的一个前期试验评估了定点血管内温度管理系统(Radiant Medical Incorporated，Redwood City，California)，使用一种热交换导管经股静脉插入下腔静脉。可以使身体的温度迅速降低，并维持精确的温度。试验结果没有显示出降温系统的不利作用，却有减少梗死面积的趋势。一种辐射系统(Radiant System)的随机试验正在进行，至少还有两种其他降温系统正在临床试验中被评价。

(三)易化(facilitated)经皮冠状动脉介入治疗

需要经皮冠状动脉介入治疗时间的延缓，引起了人们对药物再灌注与机械再灌注相结合治疗，及易化经皮冠状动脉介入治疗的兴趣。易化经皮冠状动脉介入治疗是使用药物再灌注疗法尽可能快地建立 TIMI-3 血流，然后，对没有 TIMI-3 血流的患者立即施行经皮冠状动脉介入治疗，以获得最佳再灌注和稳定破裂的斑块。已有证据提示易化经皮冠状动脉介入治疗可能是有益的。急性心肌梗死患者到达导管室，接受经皮冠状动脉介入治疗时，梗死动脉开放的患者，比梗死动脉闭塞者有较高的手术成功率，梗死面积较小，左心室功能的恢复较好，早期和晚期的病死率均较低。血浆酶原激活和血管成形术合用的研究(PACT，Plasminogen Activator Angioplasty Compatibility Trial)测试了半剂量的血栓溶解疗法后，转送患者实施冠状动脉造影术并对那些梗死动脉未开放的患者行经皮冠状动脉介入治疗，与没有接受血栓溶解疗法而直接接受经皮冠状动脉介入治疗的患者相比，在溶栓治疗组，有61%的患者初期的血管造影术显示 TIMI-2 或 TIMI-3 的血流，而对照组仅占34%。因为，首选经皮冠状动脉介入治疗和补救性经皮冠状动脉介入治疗，两组都在早期接受了治疗，左心室功能的恢复没有显著的差异，但与接受治疗时间延长较长的患者相比，该疗法可能证明是有效的。近来在易化经皮冠状动脉介入治疗试验中使用的药物(半剂量的溶栓剂加血小板糖蛋白 Ⅱb/Ⅲa 抑制药)显示出与经皮冠状动脉介入治疗的协同作用。与单独首选经皮冠状动脉介入治疗比较，易化经皮冠状动脉介入治疗，可能改善临床的效果，这个假设将在未来几个试验被评价，包括 FINESSE(Facilitated INerventions with Enhanced reperfusion Speed to Stop Events)试验。FINESSE 试验评价三种策略：半剂量的组织纤维蛋白溶酶原激活剂加 abciximab，在实施经皮冠状动脉介入治疗之前1h单独使用 abciximab，并与在导管室时单独使用 abciximab，这三种溶栓疗法后都接受紧急经皮冠状动脉介入治疗。易化经皮冠状动脉介入治疗的益处，是否充分超过了由于联合溶栓疗法和血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 抑制药引起的出血危险，仍在被检验。

四、总　　结

急性心肌梗死的机械性再灌注已成为一种非常有吸引力的血栓溶解疗法的替代疗法。此种治疗的再灌注率较高，再闭塞率较低，心肌存活率较好；病死率、非致命性再梗死和卒中显著低于血栓溶解疗法。在可进行经皮冠状动脉介入治疗的医院，机械性再灌注已成为一种优先选择的治疗方

法。如与可提高心肌再灌注和减少再灌注的损伤新方法相结合，可使治疗结果更加理想。尽管，其优越性和趋势都显示出应增加经皮冠状动脉介入治疗应用，但在 ST 段抬高的急性心肌梗死患者中，接受首选经皮冠状动脉介入治疗的比率相对较小。因此，在未来十年，临床工作者的主要挑战是发现新的方法，使机械性再灌注治疗，在急性心肌梗死患者中更可行。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第57章　慢性缺血性心脏病的诊断和治疗

Robert A. O'Rourke/Patrck O'Gara/John S. Douglas, Jr.

（韩雅玲　刘海伟　译　孙静平　校）

一、历史纵观 / 1356
二、病因和分类 / 1356
三、诊断 / 1357
(一)病史和体格检查 / 1357
(二)冠心病可能性的临床判定 / 1358
(三)特异性诊断性检查 / 1358
四、鉴别诊断 / 1364
五、病理生理学 / 1364
(一)心肌需氧量 / 1364
(二)心肌供氧 / 1365
(三)内皮功能和冠状动脉舒缩的控制 / 1366
(四)微脉管系统与冠状动脉缺血 / 1366
(五)与稳定型冠状动脉缺血综合征相关的病理生理机制 / 1366
(六)缺血临床症状的细胞学基础 / 1367
(七)冠状动脉缺血级联 / 1367
(八)冠状动脉缺血的生理节律 / 1367
(九)心绞痛的疼痛机制 / 1368
六、稳定型冠心病中的无症状性(无痛性)缺血 / 1368
(一)无痛性缺血的发生率 / 1368
(二)无症状缺血的筛选 / 1368
(三)无痛性心肌缺血的病理生理 / 1369
(四)无症状缺血的原因和功能性结果 / 1369
(五)无痛性缺血的临床意义 / 1369
(六)无痛性缺血的治疗 / 1369
七、慢性缺血性心脏病的危险分层 / 1369
(一)与预后有关的病史和体格检查 / 1370
(二)与预后相关的心电图和胸部X线检查 / 1370
(三)与预后有关的非侵入性检查 / 1370
(四)与预后有关的冠状动脉造影 / 1372
八、慢性稳定型心绞痛的治疗 / 1373
(一)药物治疗预防心肌梗死 / 1373
(二)血管紧张素转换酶抑制药 / 1374
(三)抗心绞痛和抗缺血治疗 / 1375
(四)危险因素的治疗 / 1378
(五)绝经后激素替代治疗 / 1378
九、心肌血运重建 / 1379
十、难治性心绞痛患者的其他治疗 / 1381
(一)脊髓刺激 / 1381
(二)增强型体外反搏 / 1381
(三)激光心肌血运重建 / 1381
十一、慢性稳定型心绞痛患者的随访 / 1382
十二、特殊分类的治疗 / 1383
(一)全身动脉性高血压 / 1383
(二)慢性阻塞性肺疾病/哮喘 / 1383
(三)老年患者 / 1383
(四)周围血管疾病 / 1384
(五)糖尿病 / 1384
(六)慢性肾脏疾病 / 1384
十三、慢性缺血性心脏病的长期临床表现 / 1384
(一)心力衰竭 / 1384
(二)心律失常,传导紊乱 / 1384
(三)栓塞性疾病 / 1384
十四、冠状动脉正常者的胸痛 / 1385

缺血性心脏病一直是一个重要的社会健康问题。慢性稳定性心绞痛作为首发症状者在缺血性心脏病患者中大约占50%。据报道，年龄30岁以上的人群中心绞痛的年发病率为213/10万。在美国，稳定性心绞痛的患者数量大约为1 650万，其中还不包括有胸痛但未就医的患者或由非心脏原因引起胸部不适的患者。心绞痛是一个综合征，包括胸、颚、肩、背或上肢部位的疼痛或不适。典型的心绞痛由劳累或情绪激动诱发或加重，并可通过应用硝酸甘油缓解。心绞痛通常发生在冠状动脉病变累及1支或1支以上大的心包脏层冠状动脉的患者，也常常存在于瓣膜性心脏病、肥厚型心肌病以及未控制的高血压患者，还可发生在冠状动脉正常而由于冠状动脉痉挛或内皮功能不全导致心肌缺血的患者。在累及食管、胸壁或肺的非心脏疾病时也可观察到心绞痛症状。有关胸痛鉴别诊断更详细的讨论参见第12章。

一、历史纵观

1768年，William Herberden在对皇家内科医师学会进行的一次演讲中首次提出了他对心绞痛的经典描述，该描述于1772年发表。在他1802年出版的著作《对疾病病史及治疗的评价》中，对心绞痛的经典描述略加修改后，再次出现于标题为"绞痛"的一章中。该书同年由其子(亦称William Herberden)从拉丁文翻译后发表。下面的引文来自于最初的演讲：

有一种以强烈而特殊的症状为特征的胸部疾病，由于非常危险，因此值得我们注意。对此种症状的描述极为罕见，在其他医学著作中我尚未见到有任何作者对此进行过描述。依据该病的发生部位及发病时压榨和焦虑的感觉(患者常因此而就医)，将其称作心绞痛再恰当不过了。患有该病的患者如在走路时发病，会突然感到痛苦难忍而不敢继续行走。当他们餐后即行走时这种症状尤为明显，其胸部的疼痛和极其不适的感觉如果加重或持续下去，似乎有一种濒死的感受：这迫使他们站立不动，所有的不适即可消失。

在该病持续几个月之后，即使站立不动该疼痛也不能迅速地消失；而且疼痛不仅在患者行走时出现，在他们躺下时也出现，迫使他们每天晚上从床上坐起，这种症状能够持续数月；在一二个非常严重的病例中，如所乘坐的马或马车的移动，甚至吞咽、咳嗽、排大便、说话或者任何情绪不安，都能使他们出现症状。

…但是，我见到的所有其他患者，除了个别患者(至少20岁，且都是男性)之外，几乎所有的患者都在50岁以上，大多数颈部短，有肥胖的倾向。当行走中这种症状发作时，持续时间很短，一旦停止走路症状就会消失。如果在晚上发作，症状将持续1～2h；我曾见过一个患者，有一次这种症状持续了几天，整个这段时间患者都有濒临死亡感。

然而，这种病经常以猝死作为自然转归。但是由于该病可持续近20年，而且最常见于50岁以上的患者，因此很容易让人相信，如果患者不死于其他疾病，也可能以不同于猝死的方式死亡。我就曾观察到一例患者，经历过一种不同性状的慢性疾病的折磨后死亡。

症状的发生部位通常在胸骨，似乎有时在胸骨的下半部，有时在胸骨的上部或中部，但经常更偏左侧，有时还伴有左上肢中部的疼痛。

在1866年(Austin Flint著)和1892年(William Osler著)的医学教科书中，心绞痛综合征被描述为极少见的疾病。Paul Dudley White曾写道："心绞痛在我专业生涯的早期不常见。但是当20世纪20年代汽车开始出现，同时大多数人富裕起来并出现营养过剩时，出现了以心绞痛为主要表现的冠心病的流行，而且偶尔还有越来越年轻的男性患病。"在美国，冠心病的死亡高峰出现在1962－1965年；其后死亡率稳定下降。

二、病因和分类

冠状动脉粥样硬化是大多数患者心绞痛的原因(见第44、45、46章)。冠心病的许多非动脉粥样硬化性原因(表47-1、47-2)也可产生心绞痛或心肌梗死。与心绞痛关系特别密切的其他病因包括：先天性冠状动脉异常(见第74章)、主动脉狭窄(见第66章)、二尖瓣狭窄导致的严重右心室肥厚(见第67章)、肥厚型心肌病(见第77章)，以及全身性动脉性高血压(见第61章)。

较少引起心绞痛的疾病包括主动脉反流(见第61章)、特发性扩张型心肌病(见第76章)，以及梅毒性心脏病(见第68章)。二尖瓣脱垂(见第68章)极少引起真正的心绞痛。某些疾病可能改

变心肌的氧供需平衡，从而诱发或加重心绞痛，包括严重贫血、心动过速、发热、甲状腺功能亢进，以及 Paget 骨病。

加拿大心血管学会分级（见表 12-2）常用于心绞痛严重程度的分类，以休息时发生的心绞痛为最严重，以仅在过度运动中发生心绞痛为最轻。

三、诊 断

（一）病史和体格检查

第一步是掌握症状的详细描述，以便了解胸痛或胸部不适的特征。描述心绞痛症状时应考虑5点：①部位；②性质；③不适的持续时间；④诱发因素；⑤疼痛的缓解因素。

最常用的胸痛分类策略是把患者分成三类：典型心绞痛、非典型心绞痛或非心源性胸痛（表57-1）。

表 57-1 心绞痛的临床分类

典型心绞痛（明确的）
1. 胸部胸骨下的不适具有特征性的性质和持续时间
2. 由体力劳动或情绪激动所激发
3. 休息或硝酸甘油可使症状缓解
不典型心绞痛（很可能的）
有上述特征中的两个
非心源性胸痛
有不典型胸痛特征之一或没有上述任何特征

来源：由 Diamond 等修正

当心绞痛的特征在60d内无明显变化时称为稳定型心绞痛（见第48章和第51章）。不稳定型心绞痛的存在预示短期内急性冠状动脉事件的危险明显提高。表现为下列情况之一者定义为不稳定型心绞痛：静息心绞痛，严重的新发生的心绞痛，或既往心绞痛的严重程度加重（见第51章）。最近，由于不稳定型心绞痛和非ST段抬高心肌梗死临床表现和治疗方法相似，而被联系在一起称之为急性冠状动脉综合征（见第48章）。

通常，慢性稳定型心绞痛可由体力活动、情绪激动、进食或天气寒冷诱发。某些患者能精确地描述可反复诱发其出现胸痛的运动程度及类型（见第12章）。许多患者如果在大量进餐后，顶着冷风爬山会发生心绞痛。冠心病患者在情绪激动，尤其是生气、兴奋、沮丧时，经常会诱发心绞痛。吸烟可诱发胸部不适或降低某些患者诱发心绞痛的活动阈值。应注意患者有无可卡因使用史，因为它可诱发冠状动脉收缩，导致伴有或不伴有心肌梗死的心肌缺血。

当稳定型心绞痛发作时，通常，症状在10～30s达高峰，如果停止体力活动，在数分钟内消失。有时，尽管继续体力活动，心绞痛仍可消失（“走过心绞痛”），这是由于侧支循环开放所致。大多数患者的不适症状只持续几分钟，有时可达10～15min，极少达到30min（见第12章）。

心绞痛症状最常位于胸骨下方或紧邻胸骨左侧。有些患者在描述症状时，紧握拳头置于胸骨上方（Levine's sign）——该体征具有高度的诊断精确性。较少见的情况下，心绞痛位于心前区，但极少仅局限于心尖区。然而，有时心绞痛也可位于从上腹部至颈部之间的任何部位。极少见的情况下，可只限于颈部、咽部、上肢或背部。

疼痛经常向上肢或颈部、下颌、牙、肩部或背部放射。放射至左侧者更常见，但有时也放射至双侧。典型的情况下向左上肢尺骨侧放射，并被描述为麻木感。温度或湿度的增加也可降低发生心绞痛的活动阈值。

增加心肌需氧 $M \cdot VO_2$ 的疾病可加重心绞痛，在冠状动脉造影未见中重度冠状动脉狭窄时也可伴发心绞痛。稳定型心绞痛患者可能经常伴有无症状心肌缺血发作。另外，心肌缺血可能由于引起左心室收缩或舒张功能不全使得症状不具有典型胸痛的特征。心绞痛的等同症状通常与劳累有关，并可由休息及硝酸甘油缓解。劳力性呼吸困难可能是由于心肌缺血导致左心室舒张顺应性下降。劳累性疲乏或精疲力尽可能是由左心室收缩功能下降及（或）伴有暂时性乳头肌功能不全导致的二尖瓣脱垂使心排血量急性减少所致。

总之，产生了心肌缺血，就会发生缺血串联效应。先是局部心肌收缩或舒张功能不全，随后依次出现全心舒张、收缩功能不全，心电图改变以及心绞痛症状（图57-1）。非侵入性检查对于检测缺血通常很有价值（见下文）。用多普勒检测二尖瓣运动，或用放射性核素左心室造影进行舒张期充盈曲线测定来评价左心室舒张功能均有许多局限性（见第15章和第19章）。尽管有时可能发现

出汗以及血压和心率的改变，但体格检查通常正常。然而，疼痛发生时进行体格检查可能更有价值。出现第四(最常见)或第三心音、二尖瓣反流性收缩期杂音、S_2逆分裂，双肺底部啰音，或可触及的异位心脏冲动，当疼痛减退时上述体征随之消失，均对冠心病具有预测价值(见第12章)。颈动脉窦按压通常可以中止心绞痛。非冠状动脉部位的动脉粥样硬化证据如颈动脉血管杂音，足背动脉搏动消失，或腹部动脉瘤均可增加冠心病的可能性。血压升高、黄色瘤以及视网膜渗出病变提示存在冠心病危险因素(见第12章)。

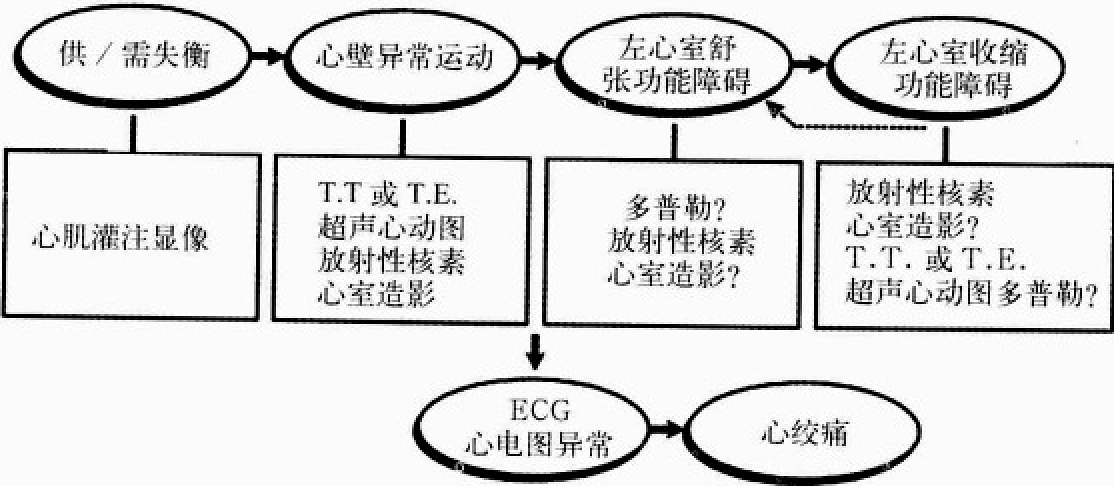


图 57-1 缺血串联事件发生顺序以及检测其存在的非侵入性检查

T. T. 经胸腔；T. E. 经食管

(二)冠心病可能性的临床判定

由 Diamond 和 Forrester 等人所进行的临床病理研究证实，在询问病史及体格检查之后可以预测冠心病的可能性。他们结合 1980 年以前进行的几个冠状动脉造影研究的分析结果显示，包括疼痛类型、年龄及性别在内的普通临床观察是预测冠心病可能性的有利因素。

随后，在杜克大学和斯坦福大学进行的前瞻性研究证实了该方法的实用性，并确定了在男性和女性中，对于预测冠心病最有帮助的必备临床特征。在这些研究中，年龄、性别和疼痛类型是最有力的预测指标(表 57-2)。吸烟、心电图 Q 波或 ST-T 改变、高脂血症以及糖尿病，可进一步增强这些临床特征的预测能力。

表 57-2 根据年龄和性别预测有症状患者冠心病可能性(结合 Diamond/Forrester 及 CASS 资料)

年龄(岁)	非心绞痛性胸痛		不典型心绞痛		典型性心绞痛	
	男	女	男	女	男	女
30～39	4	2	34	12	76	26
40～49	13	3	51	22	87	55
50～59	20	7	65	31	93	73
60～69	27	14	72	51	94	86

每个值代表造影有意义的冠心病的百分率

由 Gibbons 等修正

(三)特异性诊断性检查

对可疑心绞痛患者进行的大多数特异性检查是为了明确诊断及(或)确定发生冠状动脉事件的危险。表 57-2 说明了在每种性别中年龄和胸部不适特征预测冠心病的可能性。也说明了为什么女性比男性有更多的心电图运动试验假阳性反应(见第 16 章)。对于冠心病诊断试验的评价和选择有用的术语列于表 57-3。贝叶斯定理阐述了

疾病的预测患病率对检查后确定为典型冠心病患病可能性所产生的影响(见第16章)。图57-2描述了当评价冠心病的几个诊断性试验时，贝叶斯定理的影响。关于非侵入性试验对诊断冠心病的敏感性和特异性更精确的资料详见第14、15、17章和第19章。

表57-3　术语词汇表

真阳性(TP)：患者有病，检查结果阳性

真阴性(TN)：患者无病，检查结果阴性

假阳性(FP)：患者无病，检查结果阳性

假阴性(FN)：患者有病，检查结果阴性

敏感性：$\frac{TP}{TP+FN}$

特异性：$\frac{TN}{TN+FP}$

阳性预测值：$\frac{TP}{TP+FP}$

阴性预测值：$\frac{TN}{TN+FN}$

Bayes定理：

$$检查结果阳性患者的患病可能性=\frac{敏感性\times 患病率}{(敏感性\times 患病率)+[(1-特异性)\times(1-患病率)]}$$

$$检查结果阴性患者的患病可能性=\frac{(1-敏感性)\times 患病率}{[(1-敏感性)\times 患病率]+[特异性\times(1-患病率)]}$$

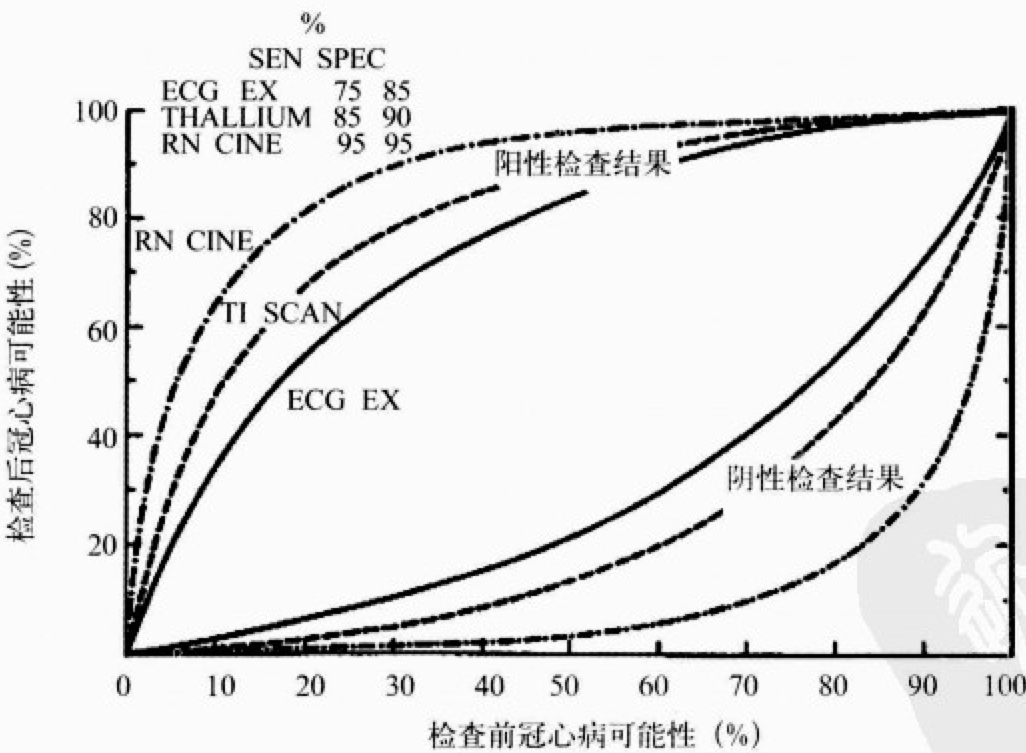


图57-2　冠心病可能性。对心电图运动试验(ECG Ex)，[201]Tl灌注显像(铊扫描)，以及放射性核素血管电影造影术(RN CINE)进行比较

敏感性(SEN)和特异性(SPEC)值均为近似值，源自：已发表的资料 Epstein, et al. Am J Cardiol, 1980, 46: 491.(复制已获出版者及作者允许)

如果对一位患有非典型胸痛的55岁妇女进行心电图运动试验，其患冠心病的预测可能性是0.46，阳性运动心电图结果提示其检查后患病可能性是0.86。然而，如果进行了^{201}Tl灌注显像，也是阳性结果，她的患病可能性就增加到0.98。如果铊扫描结果阴性，患病可能性就会降低到0.63。

只有在必须回答有关特异性的临床问题时才应进行诊断性检查。因此对于一个预测冠心病可能性非常高(＞0.90)或非常低(＜0.10)的患者，诊断性检查的辅助诊断价值是有限的。

1. *心电图和胸部X线照片* 所有出现心绞痛症状的患者均应记录静息12导联心电图；然而在50%的慢性稳定型心绞痛患者该检查结果可能正常。心电图证实有左心室肥厚或与心肌缺血一致的ST-T改变有助于心绞痛诊断。心电图上有既往Q波型心肌梗死的证据很可能是冠心病。静息心电图完全正常的患者极少见显著的左心室收缩功能不全。

胸痛患者心电图上存在心律失常(如心房纤颤或室性心动过速)也会增加潜在冠心病的可能性；然而这些心律失常通常是由其他类型心脏病引起。各种程度的房室传导阻滞在冠心病患者均可发生，但诊断的特异性很低。左前分支阻滞，右束支阻滞以及左束支阻滞在冠心病患者中很常见，通常提示多支冠状动脉病变，但特异性不强。

静息心电图正常的心绞痛患者，在胸痛时大约有50%的人出现心电图异常。窦性心动过速常见，心动过缓不太常见。ST段抬高或压低说明心绞痛的可能性大，在低劳力负荷时出现说明存在缺血，提示预后不良。许多有严重心绞痛发作的高危患者不需要进一步行非侵入性检查。冠脉造影通常可以明确冠心病的严重性以及心肌血运重建的必要性和可行性。在静息心电图有严重ST-T压低或倒置的患者，疼痛发作时这些异常心电图的假性正常化是提示冠心病可能性的又一指标。胸痛过程中出现心动过速，房室传导阻滞，左前分支阻滞或束支阻滞也增加冠心病的可能性，这类患者通常需要冠状动脉造影。

胸部X线检查在稳定型心绞痛患者通常是正常的。它作为一项常规检查是否有价值还没有确定。在既往有心肌梗死或急性心肌梗死，非冠状动脉原因引起的胸痛，以及非心源性胸痛患者中更易出现胸部X线检查异常。

冠状动脉钙化可增加有症状冠心病的可能性。X线可检测到的冠状动脉钙化在94%的胸痛患者中与大血管闭塞相关；但该检查的敏感性＜40%。

电子束计算机断层显像(Electron beam computed tomography，EBCT)(见第17章)越来越多地用于无症状患者的筛查。然而阳性结果的特异性可能低至49%，预测准确率不到70%。EBCT在冠心病诊断和危险分层中的作用一直存在争议。美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)专家共识写作组最新的报告中并未推荐将EBCT作为无症状冠心病患者的常规筛选方法，或将其应用于大多数胸痛患者。它对于检测高危斑块也几乎没有任何用处(见下文)。

2. *运动心电图负荷试验* 是一个非常成熟的检查手段，已广泛用于临床几十年。尽管一般情况下它是一个安全的检查方法，但检查过程中急性心肌梗死和死亡发生率最高可达到1/2 500(见第16章)。绝对禁忌证包括急性心肌梗死2d内，引起血流动力学变化的有症状的心源性心律失常、有症状的严重主动脉狭窄、有症状的心力衰竭、急性肺栓塞或肺梗死、急性心肌炎或心包炎，以及急性主动脉夹层。

为了优化所获得的信息，应将操作步骤根据患者的不同情况进行调整，运动至少应持续6min。应在运动的估计代谢当量(MET)[1 MET指标准基础氧摄取3.5ml/(kg·min)]和时间(min)内报告运动能力。

心电图、心率及血压在运动的每一级中，以及在出现ST段异常及胸痛时，均应密切监测并记录。详见第16章。

对运动心电图的解释应包括症状反应、运动能力、血流动力学反应以及心电图变化。最重要的心电图异常是在QRS波群末端之后ST段压低以及ST段抬高(在无诊断性Q波的导联)超过1mm，持续至少60～80s。尽管，通常是在受试者达到标准运动百分数(经常以按年龄预测的最大心率的85%表示)时终止运动试验，但是不同个体之间最大心率的变异性很大(见第16章)。许多进行负荷试验的实验室用的检测方法不是最新

的。

一项对 147 个已发表的报告中所描述的24 074 例既进行了冠脉造影又接受了运动试验检查的患者进行的荟萃分析发现，运动试验的敏感性和特异性有很大差异。平均敏感性为 68%，平均特异性为 77%。一项对 814 个男性患者进行的前瞻性研究中，在最大程度降低偏倚的情况下，运动试验敏感性为 45%，特异性为 85%。因此心电图运动试验的真正诊断价值与其相对较高的特异性有关，其敏感性通常低于显像类检查方法。

为提高运动心电图对于诊断冠心病的临床应用价值，发展了一种踏车评分方法以及一种应用 ST 段下移量、运动中心绞痛程度及运动时间预测 5 年生存率的预后评分(见第 16 章)。其他评分方法包括 ST/HR 斜率，以运动高峰期 ST 段下移与心率(heart rate，HR)之间的线性回归来计算；以及简单 ST/HR 指数，是以整个运动期间 ST 段下移的量除以心率的总变化值。尚不清楚这些检查技术的效价比。

当所预测的闭塞性冠心病的可能性为中间值时，诊断性检查最有价值。在这些情况下，检查结果对于检查后患病可能性的评价影响最大，因此对于临床判定的影响也最大。冠心病可能性的中间值被武断地定义为 10%～90%，该定义被许多报告，包括 ACC/AHA 运动试验指南所采用。

心电图运动试验中的特殊问题包括地高辛对 ST-T 改变的影响，可能的情况下停用 β 受体阻滞药的价值，有左束支或右束支传导阻滞患者 ST 段压低的改变，心电图显示左心室肥厚伴或不伴复极异常患者运动心电图的改变，伴有静息 ST 段压低患者心电图检查的价值。这些问题在第 16 章被详细讨论。

有左束支传导阻滞的患者，运动时常诱发 ST 段压低，但并不一定提示缺血。然而在右束支传导阻滞，如果运动中左胸导联($V_{5\sim6}$)或下壁导联(Ⅱ及 aVF)出现了 ST 段压低，其意义与静息时心电图正常者的意义相同。

由于心电图运动试验诊断女性闭塞性冠心病存在困难，所以有人推测首先采用负荷显像可能优于标准心电图负荷试验。然而静息心电图完全正常女性的假阳性发生率并不比男性高。

3. 静息超声心动图 超声心动图可用于确定冠心病诊断以及判定慢性稳定型心绞痛冠心病患者的预后(见第 15 章)。但是对大多数进行心绞痛诊断性评估的患者，不需要进行静息超声心动图检查。

慢性缺血性心脏病，无论伴或不伴心绞痛，均可导致左心室收缩功能不全。区域性或全心功能异常的范围和程度是选择合适的药物或外科治疗时需要考虑的重要指标。超声心动图结果有助于确定慢性缺血性心脏病的诊断，包括区域性室壁收缩异常，如运动减退、无运动、反常运动以及节段性室壁增厚减低。

由多普勒超声心动图诊断的二尖瓣反流可能由全部左心室收缩功能不全，区域性乳头肌功能不全，腱索瘢痕化或缩短，乳头肌破裂，或其他原因引起。

4. 诊断性负荷显像 为了明确冠心病诊断，行心脏负荷检查时，下列患者不仅要进行运动心电图检查，而应结合负荷显像方法：①完全性左束支传导阻滞，心室起搏导致的室性心律，预激综合征，以及其他相似的心电图传导异常；②静息状态 ST 段下移超过 1mm 的患者，包括左心室肥厚或服药，如地高辛者；③在常规心电图负荷试验中不能达到足够的运动量，而不能得出有意义结果的患者(应考虑药物负荷显像)；④既往进行过血运重建的心绞痛患者，这些患者中缺血的定位，明确病变的功能意义，以及证实心肌是否存活是需要考虑的重要因素。以我们的经验，心电图检查假阳性经常发生在有高血压，心电图无左心室肥厚证据，而超声心动图有左心室肥厚的患者。在大多数有高血压史的患者，即使静息心电图正常，也应进行负荷显像。

诱导负荷的方法包括：①运动(踏车或自行车)；②药物(多巴酚丁胺或扩血管药)。当患者能运动至适当的心血管负荷水平并坚持 6～12min 时，运动负荷试验通常优于药物负荷。

(1)心肌灌注显像：在可疑或已确诊的慢性稳定性心绞痛患者中，放射性核素^{201}铊(^{201}Tl)心肌灌注显像(myocardial perfusion imaging，MPI)中积累的经验最多；然而已有证据提示，较新的放射性核素^{99m}锝(^{99m}Tc)司他比与^{99m}Tc 替曲膦的诊断精确度相似(见第 19 章)。因此，在大多数情况下，这些放射性核素的应用可以互换，对冠心病的

诊断精确度是相似的。

MPI既可用于二维或单光子发射计算机体层摄影术(single-photon-emission computed tomography,SPECT)、目测分析,也可用于定量检测技术(见第19章)。采用水平或圆周剖面定量可能会提高检测的敏感性,尤其是对单支血管病变的患者。不太常用的^{201}Tl二维闪烁照相术,报道的平均敏感性及特异性(未校正病例选择偏倚)值对于目测分析分别为83%及88%,对于定量分析分别为90%和80%。^{201}Tl SPECT(未校正病例选择偏倚)在冠心病诊断,低灌注血管段定位,识别左冠状动脉前降支及左回旋支狭窄以及精确预测冠状动脉多支血管病变方面通常比二维显像更敏感。^{201}Tl SPECT运动显像的平均敏感性和特异性,对定量分析分别为89%和76%,对定性分析分别为90%和70%。

药物负荷应用双嘧达莫或腺苷诱导冠状血管扩张辅助心肌灌注显像。双嘧达莫二维闪烁扫描术对于冠心病的检测具有高敏感性(平均90%)和可接受的特异性(平均70%)。^{201}Tl或^{99m}Tc司他比双嘧达莫SPECT与二维显像一样精确,且腺苷灌注时心肌显像的结果与双嘧达莫或二维显像的结果相似(见第19章)。通过比较负荷与静息闪烁扫描图中重分布的缺损(缺血),静息状态的固定缺损(瘢痕),以及负荷状态下左心室扩张及肺放射性核素摄取(见第19章),可为冠心病提供证据。

(2)负荷超声心动图:负荷超声心动图建立在比较负荷状态下与基线水平心肌厚度的基础上(见第15章)。提示心肌缺血的超声心动图结果包括:①负荷状态下左心室有一个以上的节段性室壁运动降低;②负荷状态下有一个以上节段,收缩期室壁的增厚减少;③代偿性(非缺血)室壁节段的代偿性运动增强。数字式图像的采集和储存,以及静息和在不同负荷下左心室电影回放影像的并列显示技术的应用,提高了对超声心动图图像分析的效率和精确度。

在包括3 210例患者的36个研究中,所报告的总敏感度(未校正病例选择偏倚)在70%至97%。运动超声心动图的平均总敏感性为85%,多巴酚丁胺负荷超声心动图为82%。报告的运动超声心动图的敏感性在多支血管病变(90%左右)高于单支血管病变(79%左右)。在这些系列研究中,运动超声心动图的平均特异性约为86%,多巴酚丁胺约为85%。

药物负荷超声心动图应用多巴酚丁胺效果最佳,因为它可增强心肌收缩和室壁运动,两者均可直接通过超声心动图来评价(见第15章)。在36个研究中,多巴酚丁胺负荷超声心动图对于检测冠心病的平均敏感性和特异性(未校正病例选择偏倚)分别为82%和85%。其他关于应用β受体阻滞药患者运动显像的敏感性,左束支传导阻滞患者药物负荷显像的必要性以及选择性患者亚组心肌灌注和超声心动图显像的精确性问题,已在第15、16章及第20章中讨论。

超声心动图和MPI具有互补作用,两者在适当情况下均增加常规负荷心电图的价值。选择哪一种检查主要取决于当地专家的意见,可应用的设备以及对效价比的考虑。对负荷心肌灌注显像及负荷超声心动图相对优势的总结见表57-4。

表57-4 负荷超声心动图与负荷放射性核素灌注显像对冠心病诊断的优点比较

负荷超声心动图的优点
1. 特异性较高
2. 多功能性。对心脏解剖和功能作出更广泛的评价
3. 更方便/有效/可用性更强
4. 价格较低
负荷灌注显像的优点
1. 技术成功率更高
2. 敏感性更高,尤其对左回旋支单只冠状动脉病变
3. 当存在多处静息左室壁运动异常时,能更精确地评价缺血的可能性
4. 已发表资料的数据更多,尤其在评价预后方面

引自:Gibbons等

(3)诊断性冠状动脉造影术:当胸痛患者的非侵入性检查有禁忌时,或由于患者的疾病、残疾或身体特征可能不适合进行非侵入性检查时,可直接进行诊断性冠状动脉造影。许多患有肥胖、慢性阻塞性肺疾病、支气管痉挛以及心衰的患者很可能显像检查结果不佳;诊断性冠状动脉造影可以最小的危险提供精确的诊断信息。

非侵入性检查异常但不能明确诊断的患者常常需要通过冠状动脉造影澄清未确定的诊断。在某些情况下，对冠心病可能性小，但踏车试验结果为中度危险的患者，可推荐另一项非侵入性（成像形式的）检查。冠状动脉造影可能对踏车结果为高危的患者最适合。

对症状与稳定性心绞痛一致但未诊断的患者，当患者的工作性质或活动可对个人或他人造成危险时（如飞行员，消防员，专业运动员），可能需要进行冠状动脉造影。当有典型或非典型的稳定型心绞痛症状，同时存在高度临床冠心病可能性时，是直接进行冠状动脉造影的指征，其效价比可能较高。糖尿病患者由于自主神经和感觉神经病变而缺乏心肌缺血的特征性症状，因此对其做出慢性稳定型心绞痛的诊断尤其困难（见第78章），因此对这些患者扩大冠脉造影适应证范围是合适的。

需要考虑冠状动脉造影的特殊人群包括经常出现非典型胸部不适的妇女以及老年人，这些患者虽然症状普通但进行非侵入性检查可能存在困难，而且经常存在与心绞痛症状类似的并存疾病。冠状动脉造影对疑似冠状动脉痉挛的患者，可能由于冠状动脉畸形导致心肌缺血症状体征的年轻患者，具有可卡因应用史的患者，以及心源性猝死和室性心律失常后的存活者很有价值。ACC/AHA关于冠状动脉造影价值的建议列于表57-5。图57-3中描述了慢性稳定型心绞痛患者冠状动脉造影的结果。

表57-5　侵入性检查：冠状动脉造影术（进行冠状动脉造影对可疑心绞痛患者，包括已确诊冠心病但心绞痛症状有明显改变的患者，明确诊断的建议）

Ⅰ类
心性猝死后幸存的已知或可疑心绞痛患者
Ⅱa类
1. 非侵入性检查未确诊的患者，明确诊断带来的益处超过冠状动脉造影的危险和费用
2. 由于残疾，疾病或病态肥胖症不能进行非侵入性检查的患者
3. 由于职业需要，必须明确诊断的患者
4. 由于症状出现时年轻，非侵入性显像或其他临床参数可疑有非动脉粥样硬化性心肌缺血病因（冠状动脉畸形，川崎病，原发性冠状动脉夹层，放射线诱导的血管成形术）
5. 可疑冠状动脉痉挛，有必要进行激发试验的患者
6. 高度怀疑左主干或三支血管病变的冠心病患者
Ⅱb类
1. 因胸痛反复住院，有必要明确诊断者
2. 病人渴望明确诊断，且冠心病可能性较大的患者
Ⅲ类
1. 患有其他严重疾病，冠状动脉造影危险大于益处的患者
2. 患者个人渴望明确诊断，但冠心病可能性较小者
Ⅰ类：指已证实和（或）一致公认有用或有效的操作或治疗
Ⅱ类：指有用和（或）有效性的证据尚有矛盾或存在不同观点的操作或治疗
Ⅱa类：有关证据和（或）观点倾向于有用和（或）有效
Ⅱb类：有关证据和（或）观点尚不能充分证明有用和（或）有效
Ⅲ类：有证据或一致公认无用或在某些情况下有害的操作或治疗

引自：Gibbons等

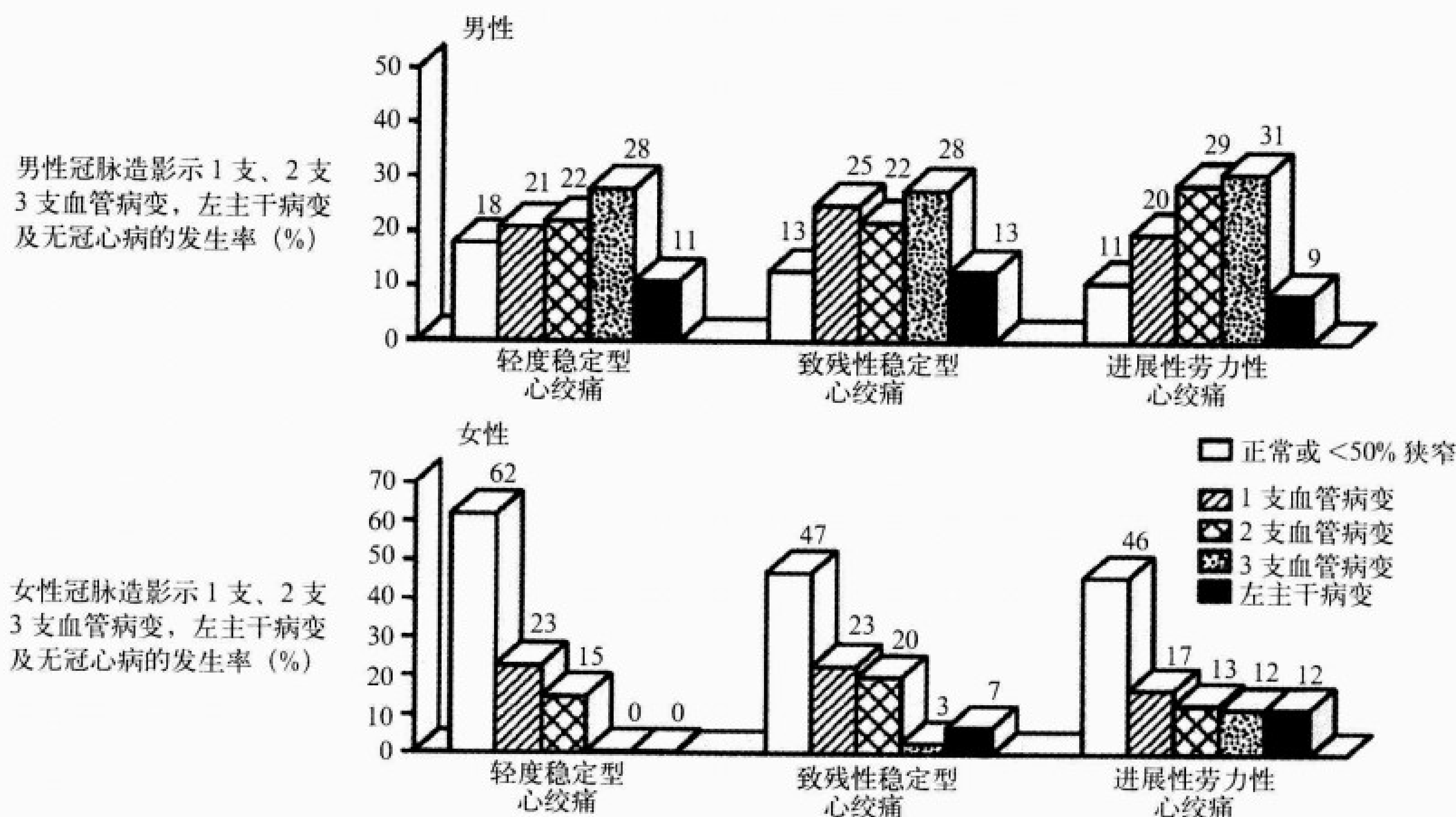


图 57-3 男性和女性冠心病冠状动脉造影 0～3 支血管病变发生率与心绞痛严重程度的相关性

改编自：Douglas JS Jr，Hurst JW. 通过症状诊断冠心病的局限性// Hurst JW，ed. Update I：The Heart. New York：McGraw-Hill，1979：3.（复制已获出版者及作者允许）

四、鉴别诊断

表 12-1 列举了心绞痛的鉴别诊断。通常如果病史确切完整，体格检查准确，各疾病之间的差别是清楚的，关于此问题的讨论见第 12 章。

五、病理生理学

在动脉粥样硬化性冠心病的稳定型心绞痛患者，动脉粥样硬化的严重程度和范围与心绞痛症状的相关性很差。而且胸部不适的位置与心肌缺血的部位没有明确相关性。以心绞痛作为冠心病首发症状的女性比男性更常见，男性则通常以急性心肌梗死为首发表现。冠状动脉粥样硬化病理学在第 44 章中详细讨论，冠心病的非动脉粥样硬化原因在第 47 章中详细讨论。

冠状动脉血流（coronary blood flow，CBF）供应与心肌代谢需求的不平衡是缺血性心脏病的主要因素。这种不平衡可能在心肌代谢需求超过冠状动脉的供氧能力时，导致缺血临床症状。正常心脏有过量的冠状动脉血流储备，因此即使在非常激烈的运动条件下也不会发生缺血。

无论在心包脏层冠状动脉还是在冠状动脉微血管，即使在适度的运动水平，动脉硬化性疾病也可能引起氧的供需失衡。了解冠状动脉血流的决定因素以及心肌代谢的需求，对于慢性缺血性心脏病的治疗十分重要。

（一）心肌需氧量

与心肌氧需求有关的主要决定因素有心率，收缩力，以及收缩期室壁张力（图 57-4）。对于主要及次要决定因素的详细讨论见第 3 章及第 46 章。心率是心肌需氧量最重要的决定因素之一，大多数患者通过药物治疗很容易调整心率。

心肌收缩力[等容条件下左心室压力的变化率（dP/dt）可部分反映该指标]是心肌需氧量的一个主要决定因素，而不是治疗干预的主要因素。然而在心绞痛的药物治疗过程中，左心室收缩期室壁张力是需要考虑的一个重要指标。

收缩期室壁张力与左心室收缩压（P）和收缩半径（r）呈正相关，与室壁厚度（h）呈负相关。因此，降低收缩期后负荷（即治疗高血压）可降低心

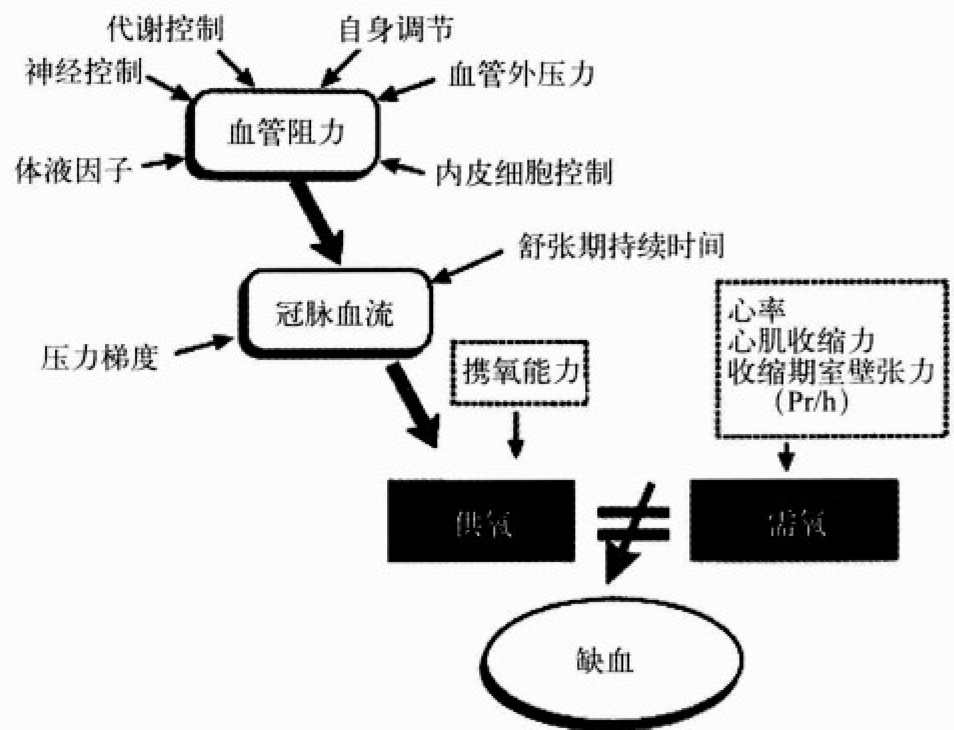


图 57-4　控制心肌需氧量的因素

P. 收缩压；*r*. 半径；*h*. 室壁厚度

改编自 Ardehali A, Ports TA. 心肌氧气的供需. Chest, 1990, 98: 699－705(复制已获出版者及作者允许)

肌需氧。通过扩张静脉降低前负荷进而降低左心室内径和耗氧是硝酸盐治疗心绞痛的重要作用机制。事实上，应用正性肌力药物时，如左心室半径减少所获得的益处超过左心室收缩力增强带来耗氧增加的不利影响，则可能降低左心室扩大患者的心肌需氧量。

(二)心肌供氧

心肌氧供应取决于血液的携氧能力以及冠状动脉血流(图 57-4)。尽管携氧能力下降(如贫血)可能导致与氧供应相关的心肌缺血的发生或加重，但心肌供氧不足的常见原因是冠状动脉血流不足。

正常情况下小动脉阻力血管是冠状动脉血流的主要调控者，因为心包脏层动脉是低阻力血管。暂时性的血管痉挛或持续性的阻塞性病变导致的大冠状动脉狭窄可能增加冠状动脉阻力，足以降低冠状动脉血流。

在过去的 10 年中认识到冠状动脉微血管的病理生理作用，后者或者与大传导动脉的粥样硬化狭窄伴随发生，或者主要表现在心包脏层冠状动脉正常的心绞痛综合征(X 综合征)。

冠状动脉血流的决定因素相对复杂，包括：①代谢控制；②自身调节；③血管外压缩力；④舒张期持续时间；⑤体液因素，包括在动脉壁内尤其是内皮中产生的循环激素以及自分泌和旁分泌体液因子；⑥神经控制；⑦主动脉舒张压与右房压的差值(见图 57-4)。

冠状动脉血流相对恒定，在灌注压为 60～160mmHg(8.0～21.3kPa)时可自身调节。在灌注压为 60mmHg(8.0kPa)以下时，血管扩张储备消失，血流与灌注压直接相关。实验结果显示，血管扩张储备的丧失发生在直径减少 85%病变的远端。在严重冠心病患者，受到寒冷刺激期间尽管血压升高，却观察到冠状动脉血流降低，这可能由血管收缩以及血管扩张储备丧失所至。

血管外的压力包括心包内、心肌内以及心室内压力，对于控制冠状动脉血流很重要，并占血管阻力的 30%～50%。由于心肌内压和心室内压在收缩期最大，且最大限度地施加于心内膜下，因此收缩期左心室心内膜下血流下降。于是，只要出现全身血流下降或心肌需氧增加以及血流受限，心内膜下血流最易受累。由于存在收缩期的压力，因此心内膜下血流也主要取决于舒张期持续时间(见第 46 章)。

冠状动脉血流所受到的全身体液调节及神经机制的控制与其他血管床相似。血管紧张素Ⅱ是一种冠状血管收缩药；β肾上腺素受体激动药可扩张冠状动脉；而α肾上腺素受体激动药收缩冠状动脉；但不同直径的血管其受体分布区域存在差异。重要的是，对影响冠状动脉和微动脉的各种血管活性刺激的总体舒缩反应，似乎主要受到内皮功能状态的影响(见第46章)。

(三)内皮功能和冠状动脉舒缩的控制

内皮依赖性舒张现象及内皮源性舒张因子如一氧化氮的识别在第7章中详细讨论。动脉粥样硬化性心包脏层冠状动脉的内皮依赖性舒张缺陷，使得在正常情况下引发血管扩张的刺激因素(如乙酰胆碱、运动、或冷加压试验)反而导致血管收缩，详细讨论见第46章。

大多数观点认为，内皮依赖性血管舒张机制在无病变的冠状动脉中占主导地位。因此正常情况下，运动、精神压力、冷加压试验甚至起搏诱导的心动过速等诱导心肌需氧及血流增加的干预措施，均伴有心包脏层冠状动脉的扩张，后者是部分内皮依赖性的。然而，即使非闭塞性的、早期出现的动脉粥样硬化，似乎都可削弱该血管的扩张机制，致使血管收缩的力量占优势。

冠状动脉正常的患者，具有完整内皮依赖性舒张功能，局部输注α肾上腺素能激动药去氧肾上腺素(苯肾上腺素)，不能使血管收缩。然而即使在病变非常微小的冠状动脉，低浓度的去氧肾上腺素也可导致血管收缩。因此，在冠心病患者，似乎既有内皮依赖性血管扩张的丧失，又有对乙酰胆碱血管收缩药敏感性的增强。这种血管收缩控制能力的紊乱，是导致在许多患者中常见的心绞痛阈值变异性的重要原因。

(四)微脉管系统与冠状动脉缺血

通过对心绞痛样胸痛，冠状动脉造影显示心包脏层冠状动脉正常患者的研究，使人们认识到冠状动脉微血管阻力血管在心绞痛发病机制中可能的重要性。

运动试验中出现心肌缺血是支持胸痛病因为冠状动脉病变的常见证据，但并不是绝对的证据。在许多冠状动脉病变患者中发现血管扩张储备异常。特别是在心绞痛患者及冠状动脉造影正常的患者中，与对照组相比，阻力动脉的内皮依赖性血管扩张经常降低。

相反，对内皮非依赖性血管扩张药二硝酸异山梨醇以及罂粟碱的血流反应在患者与对照中无差别，提示阻力动脉的内源性血管扩张能力并无缺陷。在高血压伴左心室肥厚的患者可以观察到相似的内皮依赖性冠状动脉扩张缺陷，这是另一种可能与冠状动脉正常的心绞痛有关的情况。

对具有心绞痛症状而心包脏层冠状动脉正常患者的活检标本行组织病理学研究证实，由于肿胀的内皮侵入管腔而使毛细血管变窄及密度降低。因此，冠状动脉微血管网可发生舒缩控制以及内皮依赖性血管扩张功能障碍，在心肌需氧增加的情况下可能具有临床意义。血管扩张储备的降低以及阻力小动脉的收缩可能诱发缺血和胸痛。

(五)与稳定型冠状动脉缺血综合征相关的病理生理机制

稳定型心绞痛综合征的特征可以部分地被控制冠状动脉血管张力的微血管异常所导致的症状性心肌缺血所解释。由固定的冠状动脉狭窄导致的心绞痛或具有相对恒定的缺血症状诱导阈值的心绞痛等同症状也可部分决定心绞痛的症状群。大多数患者在不同日期或在同一天的不同时间，诱导心绞痛发生的阈值或多或少都有些变化。

有趣的是，在清晨引起胸部不适的同样的活动在下午或晚上可能并不引起症状。然而也可能有一种固定水平的运动在运动试验中诱发心肌缺血，因为心率、心肌收缩力、血压以及相关室壁张力增加可引起心肌需氧量增加。这可以通过心包脏层冠状动脉狭窄情况下血流限制的存在以及相关的心包脏层血管收缩来解释。Maseri 等曾把这种现象描述为混合性心绞痛。无论心肌需氧增加还是冠状动脉血流减少均可诱导心肌缺血发生。血管收缩的部位可以是心包脏层狭窄部位，微血管系统，也可以两个部位同时出现。变异性血流储备的概念与不同代谢需求相互作用引起间歇性缺血，在图57-5中描述。

稳定型心绞痛综合征中主要的血管收缩因素可能是神经和体液因素，而不稳定型(急性)冠状动脉综合征中血小板和凝血产物以及炎性介质是重要的致病因素(见第51章)。以心包脏层血管收缩为主的病理生理改变的患者，被分类为血管

痉挛性心绞痛或 Prinzmetal 变异性心绞痛（见第 51 章）。

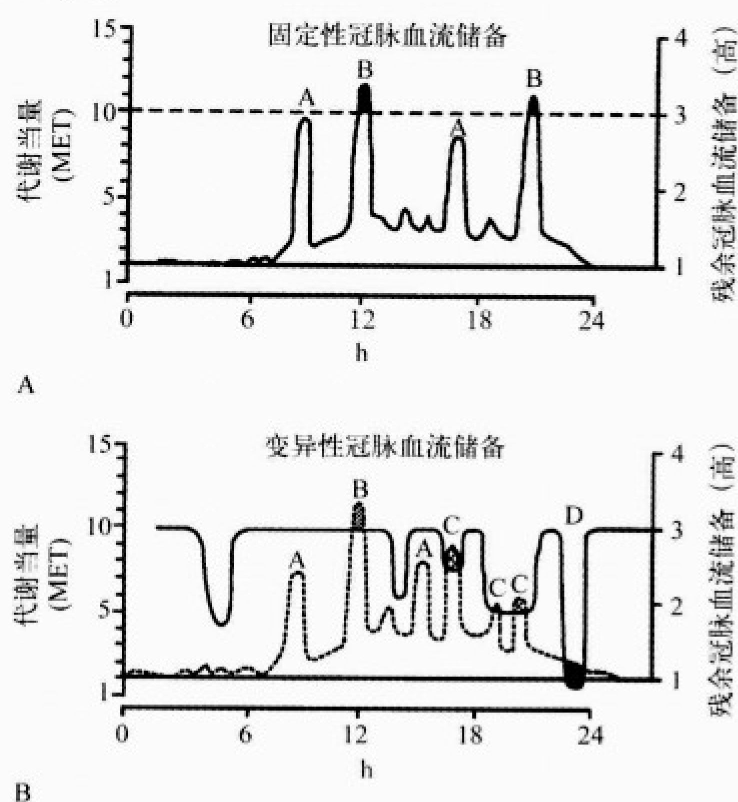


图 57-5　不同程度动脉硬化闭塞时，变异性冠状动脉血流储备的概念

A. 事件的发生与缺血无关；B. 运动水平超过残余冠状动脉血流储备阈值时发生缺血事件；C. 当冠状动脉血流储备降低时，较低水平的运动即可导致缺血事件；D. 残余冠状动脉血流储备最大程度降低时，在静息状态也可发生缺血事件。—. 残余冠状动脉血流储备；---. MED 测量的不同程度动脉粥样硬化闭塞

改编，自：Cohn PF. 心肌缺血的发生机制 . Am J Cardiol 1992，70：14 – 18 以及 Maseri A. 冠脉痉挛在有和无症状心肌缺血中的作用 . J Am Coll Cardiol，1987，9：249 – 262（复制已获出版者及作者允许）

（六）缺血临床症状的细胞学基础

心肌缺血对细胞的影响在第 45 章及第 46 章被详细讨论。与肌酸磷酸缺失及离子转移相关的收缩功能及舒张期顺应性的迅速降低，会导致左心室舒张末压升高。肺血管压的升高，经常会刺激机械感受器，并引起呼吸困难。呼吸困难可能与心绞痛联合发生，或者在无胸部不适的患者，呼吸困难的症状与心绞痛有等同的意义。

缺血导致的代谢异常引起细胞去极化，在正常和缺血组织之间的电流流动可以导致心电图的改变。ST 段下移反映的内膜下低灌注是慢性稳定型心绞痛动态记录或运动试验中发生缺血时最常见的心电图表现。在运动试验或动态心电图中，观察到的 ST 段下移通常与复杂的或威胁生命的室性心律失常无关；运动诱导的室性异位搏动并不是无症状患者心脏事件的可靠预测因子。

（七）冠状动脉缺血级联

通过对不稳定患者以及血管成形术球囊扩张时自发性缺血发作过程中的血流动力学及心电图记录的研究，发现在缺血发作时可诱发一系列反应，与冠状动脉结扎的动物实验中所观察到的现象一致（见图 57-1）。

在球囊扩张后几秒钟内，迅速出现左心室顺应性受损，随后快速出现收缩期功能不全，10s 内即可导致左心室射血分数降低到 30%。心电图的改变在大约 20s 时出现，如果有心绞痛，大约是发生在 25～30s。

关于“缺血级联”，可能有一些缺血发作并不进展成为心绞痛。由于许多患者并未感觉到冠状动脉缺血性疼痛或具有较高的疼痛阈值，因此冠心病患者中经常发生无症状性（无痛性）缺血也不足为奇。

对于自发性或运动诱发的缺血患者进行血流动力学测定或心电图记录，可以为许多有关心绞痛的经典临床表现提供生理学解释。正如以前注意到的，一次心绞痛发作可能伴有新的生理学发现，尤其是出现第四心音和乳头肌功能不全引起的二尖瓣反流。

（八）冠状动脉缺血的生理节律

心肌梗死，变异性心绞痛以及无症状性缺血在清晨醒后的前几个小时发生率最高，稳定型心绞痛患者诱发心绞痛的阈值也是在清晨最低。在清晨进行的运动试验比在晚些时间的运动试验中发生 ST 段下移或心绞痛的阈值低。动态心电图研究证实，无论是疼痛性还是无痛性 ST 段下移的发作均在清晨最高，尤其是醒后前几个小时（图 57-6）。

缺血阈值的昼夜变异是由内源性儿茶酚胺的分泌节律以及对冠状动脉收缩药的敏感性所引起的。两者似乎都在清晨达高峰。交感神经系统活性的增强伴有心率、血压、收缩力以及心肌需氧的增加。

清晨心绞痛阈值的降低以及收缩压的升高具有重要的治疗意义。通过应用 β 受体阻滞药阻断清晨 β 受体的激活高峰可降低缺血发生频率。通

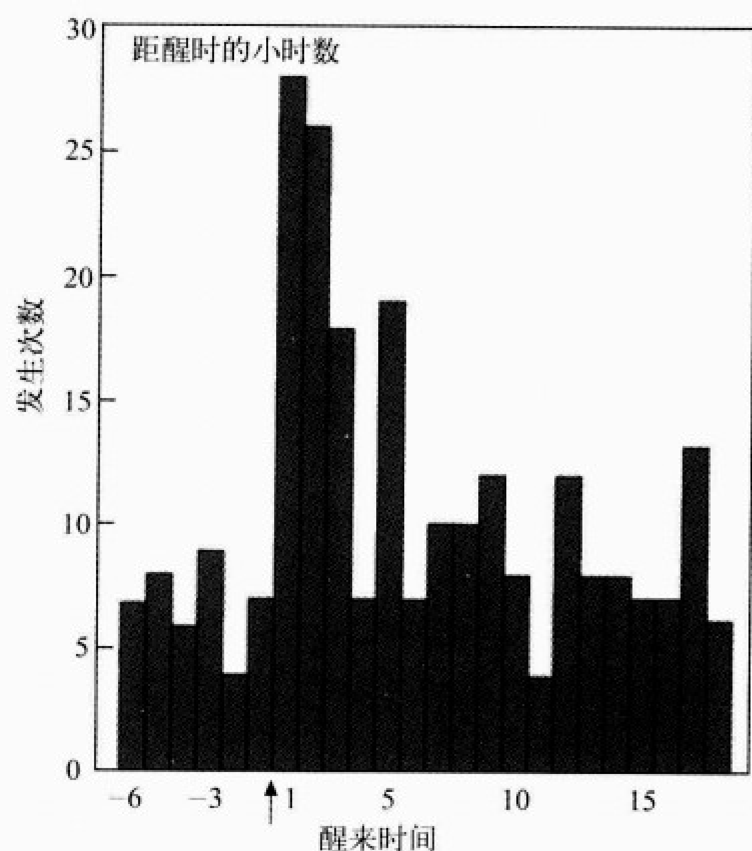


图 57-6 显示从醒后开始每小时的发作频率，发作高峰出现在起床后第 1 小时和第 2 小时

引自：Rocco 等（复制已获出版者及作者允许）

过清晨应用抗高血压药物控制高血压也是重要的。对于清晨心绞痛反复发作的患者，醒后立即应用硝酸甘油（NTG）可能会在许多情况下预防心绞痛的发作。

（九）心绞痛的疼痛机制

心绞痛的疼痛是一个有用的警告，但是通常不敏感。其机制在第 12 章详细讨论。心肌内疼痛刺激最可能起因于游离神经末梢或小冠状动脉附近受到刺激。冲动沿无髓鞘传入神经或小的有髓鞘心交感神经，通过上五个胸交感神经节传至背角细胞，并通过丘脑的脊髓丘脑束进入大脑皮质。

在各级水平，包括脑皮质，均可发生这些冲动的整合和修正。这种调节可能对于心绞痛阈值的变异性有重要作用。在皮质水平，心理社会及文化因素可能改变疼痛的感觉。心绞痛的放射形式是由同时接受来自心脏和躯体感觉传入的胸段脊髓的水平决定的。

引起心绞痛的刺激性质很不清楚。已提出的原因可能有化学性刺激以及包括激肽、5-羟色胺、氢离子以及炎性介质在内的几种分子。与其对比，给正常志愿者静脉输注缺血时升高的腺苷，可引起心绞痛样疼痛。

六、稳定型冠心病中的无症状性（无痛性）缺血

1912 年 Herrick 曾论及由于无疼痛而未识别的心肌梗死。以后，在明显无症状者的尸检中，发现经常存在受累范围较广的冠心病以及心肌梗死。心电图运动试验以及动态心电图中无痛性（无症状性）心肌缺血的直接证据，引起人们对此临床问题的兴趣。

（一）无痛性缺血的发生率

任何缺血性冠状动脉综合征患者，均可能存在无症状性缺血，也可能在完全无症状或缺血发作时伴有胸部不适，而无其他缺血发作症状的患者中，观察到无症状缺血。慢性稳定性心绞痛患者以及有过不稳定性心绞痛史的患者中，无痛性缺血发作的患病率约为 40%。但在病变范围广泛的冠心病患者中，无症状缺血的发生率约为 5%。在没有冠心病证据的患者，动态心电图记录中 ST 段压低，持续 60s 以上者，并不常见。

一项对平均年龄 68 岁的男性人群进行的前瞻性研究证明，有心绞痛和心肌梗死病史的患者分别为 9.9% 和 6.6%，动态心电图记录中证实有 ST 段压低。在 25% 的患者中，92% 的“缺血”发作是无症状的，但 ST 段下移与冠状动脉事件危险增加有关。

无痛性缺血的真正发生率很难确定，而且明显依赖于年龄和冠心病的存在及病变范围。然而很明显，在冠心病存在的情况下，无症状缺血的发作经常比疼痛发作更常见。

（二）无症状缺血的筛选

无症状情况下，动态心电图检测可显示提示冠心病的 ST 段下移。然而正如 ACC/AHA 动态心电图指南中指出的，在没有已知冠心病的无症状个体，目前没有证据表明动态心电图监测可提供可靠的缺血信息。

无症状情况下，EBCT 有时被作为冠心病的筛选方法。然而也正如 ACC/AHA 专家组共识文件中所指出的，目前尚无充分证据支持推荐 EBCT 用于一般无症状人群的冠心病筛选。

内科医生经常面临无症状患者动态心电图及 EBCT 异常的情况。尽管对于这种情况已发表的资料不多，但是无症状时这种患者患显著冠心病

的可能性很小。运动试验结果阴性只能证明患病的可能性小，而阳性结果可能也不足以将患病可能性增加到足以进行临床鉴别的程度。EBCT上严重冠状动脉钙化在老年患者很常见。由于有证据证明EBCT后加做其他检查价值有限，因此慢性稳定性心绞痛ACC/AHA委员会建议进一步检查只适用于严重钙化者。严重钙化定义为在年龄和性别匹配的人群，钙化评分超过75%。动态心电图或EBCT异常的无症状患者，如能够运动，可用心电图运动试验进行评价，虽然，运动试验对无症状患者的有效性还未确定。负荷显像（即负荷心肌灌注显像或者负荷超声心动图）在大多数患者通常不作为最初的负荷检查。

但在静息心电图异常不适合行运动心电图检查的患者，负荷显像对EBCT上严重冠状动脉钙化的评价则优于运动心电图。如果基线心电图显示预激或超过1mm的ST段下移，运动负荷显像为首选。对不能进行运动的患者，药物负荷显像优于运动心电图检查。

（三）无痛性心肌缺血的病理生理

与无症状心肌缺血相反，对明显疼痛症状可能的解释是，缺血以及伤害性刺激在后者更严重。在慢性稳定型心绞痛患者，缺血发作的持续时间和严重性与心绞痛疼痛的发生之间的关系是清楚的。有症状的发作比无症状者持续时间轻度延长，严重ST段下移的频率略高，但两者有相当大的重叠。

心肌缺血时无疼痛的另一个原因是神经性原因。在一些患者中有明确的感觉传出神经病变，这在糖尿病患者尤其常见（见第86章）。中枢神经系统对疼痛刺激的修正，可能对缺血性疼痛表达的变异性起重要作用。这种修正可能发生在脊髓中枢，因为经皮神经，食管以及脊柱刺激可增加心绞痛阈值。对疼痛介导的传出信号的调节也可能发生在脊髓中枢。心理或文化因素可能也会影响疼痛的感知。以无痛性缺血发作为主的患者，比那些有疼痛的患者趋向于对疼痛刺激具有更高的痛阈和耐受性。因此中枢神经系统中疼痛信号的加工可能会导致心绞痛阈值的变异性或无痛。

糖尿病患者有相对较高的无痛性心肌梗死的发生率，以及在运动试验和动态心电图中可以记录到明确的、无痛性缺血发作（见第86章）。

（四）无症状缺血的原因和功能性结果

与运动试验有关的心肌需氧量增加引起的缺血经常是无痛性的。动态心电图记录可以使我们深入了解日常生活中许多无痛或疼痛性缺血的潜在机制。动态心电图上缺血发作时的心率，经常比运动试验缺血发作时的心率低。这些观察结果提示，很多无痛性缺血发作可能是由冠状动脉血管收缩所致。

（五）无痛性缺血的临床意义

无症状的无痛性缺血在急性和慢性冠状动脉综合征中都很常见。因此它可能与有症状性缺血具有相同的临床重要性。最重要的危险标志是心肌缺血的范围和严重性，而不是如何检测或临床表现，以及疾病是处于稳定期还是不稳定期。是否对无痛性缺血进行心电图监测，是否依据效价比改变治疗策略、减少或消除其发病率和病死率，尚未被证实。

治疗方面，治疗伴或不伴疼痛的高危缺血是合理的。进行了药物治疗仍有持续严重缺血发作时，应考虑进行心肌血运重建。

（六）无痛性缺血的治疗

大多数能够减少有症状心肌缺血的药物或介入治疗策略也会减少无症状缺血。最近，对稳定型冠心病无症状（无痛性）缺血治疗的早期临床试验的资料进行了总结。结果证实硝酸甘油是高效的，β受体阻断药似乎在某种程度上比钙拮抗药更有效。在心率较慢的情况下，钙拮抗药可能对预防心肌缺血最有效，因为在此情况下，冠状动脉收缩可能是主要因素。对缺血性冠心病患者，总的缺血负荷（而不只是症状）可能是合适的治疗目标。

七、慢性缺血性心脏病的危险分层

慢性冠心病患者的预后经常与四个因素有关。左心室功能是冠心病患者长期生存的最强预测指标，射血分数（EF）最常用于测量左心室功能不全的存在及程度。第二个预测指标是粥样硬化累及冠状动脉的解剖范围和严重程度。狭窄冠状动脉的数量是测量该因素最常用的方法。影响预后的第三个因素是近期冠状动脉斑块破裂的证据，提示有非常高的近期心脏性死亡或非致死性心肌梗死的危险。临床症状加重伴不稳定特征是

复杂斑块的重要临床标志。第四个预后因子是患者的一般健康状态和并存的非冠状动脉疾病。

(一)与预后有关的病史和体格检查

与危险分层相关的信息可以从患者的病史中获得。包括人口统计学资料,如年龄、性别和高血压、糖尿病、高胆固醇血症、吸烟、周围血管疾病以及既往心肌梗死史。

体格检查通过确定是否有改变严重冠心病可能性的体征,可能在危险分层中有价值。有价值的体检发现包括那些提示血管疾病(眼底异常,周围动脉搏动减弱,杂音)、长期的高血压(高血压,眼底异常)、主动脉瓣狭窄或肥厚性梗阻性心肌病(收缩期杂音、异常颈动脉搏动、左心室搏动异常)和左心衰(第三心音、肝大、腹水、周围水肿)。Hubbard 等人确定了预测严重三支血管病变以及冠状动脉左主干病变的五个独立临床标志物(包括年龄、典型心绞痛、糖尿病、男性以及既往心肌梗死)被用于进行五项心脏危险评分。

(二)与预后相关的心电图和胸部 X 线检查

慢性稳定型心绞痛静息心电图异常的患者比心电图正常者危险性大。心电图上显示一次以上既往心肌梗死的证据,提示心脏事件的危险较大。心电图上,多个导联中有 Q 波,并在 V_1 导联有 R 波(后壁心梗),常伴有左心室射血分数(LVEF)明显降低,而左心室射血分数是冠心病患者自然病史中的一个重要因子。持续 ST-T 改变,尤其是在 $V_1 \sim V_3$ 导联,与未来冠心病事件增加以及预后差有关。

胸部 X 线示心脏增大、左心室室壁瘤或肺静脉充血的患者,其长期预后比胸部 X 线正常患者预后差。

在无症状冠心病患者,胸部 X 线片或透视中发现冠状动脉钙化提示心脏事件危险增加。尽管 EBCT 发现的冠状动脉钙化及其数量在某种程度上与冠心病严重性有关,但是在不同患者中的变异性很明显。

(三)与预后有关的非侵入性检查

1. *左心室功能的评价* 左心室的整体收缩功能和容量是心脏病患者预后的重要预测因子。在慢性冠心病患者,通过超声心动图(通常为定性,不太可靠)或放射性核素心室显像(RVG)测量的静息状态下左心室射血分数可预测长期预后。左心室射血分数降低,其继发病死率增加,休息时左心室射血分数>35%,年病死率超过 3%。

放射性核素左心室射血分数可在静息状态下采用 γ 照相机(一种 ^{99m}Tc 放射性核素扫描器)进行首次经过或门控平衡性血池血管造影术(RVG)或用锝基础上的放射性核素进行门控 SPECT 灌注显像获得(见第 19 章)。左心室舒张功能也可以 RVG 舒张充盈曲线来估计。左心室收缩功能可采用定量二维超声心动图测量(见第 15 章),左心室舒张功能可通过经二尖瓣多普勒记录来评价。

在慢性稳定型心绞痛以及既往有心肌梗死病史的患者中,节段性室壁运动异常不仅在既往梗死区,而且在无功能但仍存活的缺血性"顿抑"或"冬眠"心肌均很明显。在冠心病患者中,经胸、经食管二维显像以及多普勒超声心动图技术能可靠地检测出二尖瓣反流的严重性和机制(见第 15 章)。

超声心动图是检测心内血栓的关键性检查。左心室血栓在有明显左心室壁运动异常的患者中很常见。在前壁及心尖部心肌梗死患者,左心室血栓的存在意味着栓塞及死亡的危险增加(见第 52 章)。

2. *心电图运动试验* 除非心导管检查有明确的指征,否则疑为或已知冠心病的患者,如果其静息心电图表现为容易混淆的图形,且能够进行运动者,均应进行运动试验以评价未来心脏事件的危险(见第 16 章)。而且,对大多数运动可诱发缺血的患者,应考虑血运重建。

许多研究显示,心电图正常、并能够进行运动而未服用地高辛患者的危险评价,通常应从运动试验开始(见第 16 章)。相反,负荷-显像技术应该用于有左心室肥厚、心电图证据有广泛静息的 ST 段下移(>1mm)、完全性左束支传导阻滞及心室起搏心律或预激者。七项观察性研究提示,心电图运动试验可被用于评估预后并协助决定治疗策略。其中最强,而且最一致的预后标志之一是最大运动能力。

第二组预后标志与运动诱发的缺血有关(见第 16 章)。ST 段下移和 ST 段抬高(在无病理性 Q 波的导联)可最佳地概括与缺血有关的预后信息。其他预测能力不太强的指标包括:心绞痛、ST 段下移的导联数、下移 ST 段的形态以及 ST 段改变至恢复的持续时间。

Duke踏车计分法结合这些信息，并提供了一个计算危险性的方法。该评分等于运动的分钟数减运动中或运动后ST段峰值变化（以毫米计算）的5倍，减心绞痛指数（无心绞痛计为0，发生心绞痛计为1，因心绞痛停止检查计为2）的4倍。在门诊疑似冠心病患者中，2/3患者的评分提示低危，其4年生存率为99%（平均年死亡率为0.25%）；4%评分提示高危，4年生存率为79%（平均年死亡率为5%）（表57-6）。最近研究显示该评分方法，在男，女性中均适用。

表57-6 根据Duke踏车试验进行危险分组的存活率

危险分组（评分）	总百分率	4年生存率	年死亡率（百分数）
低（≥+5）	62	0.99	0.25
中（−10～+4）	34	0.95	1.25
高（<−10）	4	0.79	5.0

引自：Gibbons等

3. *负荷显像与预后* 在静息或负荷状态下，采用放射性核素MPI技术或二维（2D）超声心动图进行负荷显像研究，可用于慢性心绞痛患者的危险分层以及确定最有效的治疗策略。只要可行，踏板或踏车运动应该是最理想的负荷运动形式，因为运动可提供日常活动中，有关患者症状、心血管功能以及血流动力学反应等大量的信息（见第19章）。不能进行踏板或踏车运动试验是慢性冠心病患者的一个严重的预后不良因素。

在不能进行足够运动的患者，经常采用各种类型的药物负荷试验进行危险分层。负荷药物类型的选择，取决于特异性的患者因素，包括心率、血压、支气管痉挛性疾病的证据、左束支传导阻滞或植入起搏器及可能发生的室性心律失常。药物通常用于增加工作负荷或总冠状动脉血流。

心肌灌注显像（MPI）在冠心病患者的危险分层中是一项重要技术。在静息及负荷状态下应用^{201}Tl或^{99m}Tc灌注扫描器检测，无论是进行二维（不常用），还是SPECT显像均可提供冠心病患者的心脏功能改变的严重程度及部位的重要信息（见第19章）。

负荷超声心动图也常用于检测慢性稳定型心绞痛患者的缺血及其范围。但是，关于应用这种方法获得预后信息的相关报道不多。然而，在运动或药物负荷超声心动图的患者中，是否存在可诱导的心室壁运动异常，对预后有预测价值。一项对负荷超声心动图结果阴性者的研究显示，随访期间心血管事件发生率较低。

4. *心肌灌注显像与预后* 即使在确定为冠心病的患者，负荷后铊扫描结果正常仍为预后良好的有力指征。总结16项研究（包括3 594例患者，负荷后铊扫描结果正常，随访期平均29个月）的结果显示，心源性死亡和心肌梗死的年死亡率为0.9%，与总人群略有差别。在一项前瞻性研究中，共有5 183例连续患者，在负荷以及随后的休息状态进行心肌灌注显像，结果正常的患者，平均随访642±226d后，心源性死亡和心肌梗死的复合终点的危险性较低（平均每年<0.5%）（见第19章）。

在负荷MPI上的数量、范围和部位异常可反映出有功能意义的冠状动脉狭窄的部位和严重程度（见第19章）。运动后或药物负荷显像，肺^{201}Tl的摄取是负荷诱发的左心室整体功能不全的标志，且与多支血管受累冠心病患者的肺静脉高压有关。负荷后暂时性缺血性左心室扩张，也与严重的二支或三支冠状动脉病变有关（见第19章）。SPECT对于确定病变大小，特别是发现左回旋支病变以及对单个冠状动脉分布区内异常的定位可能比二维显像更精确。然而，由于SPECT显像中的光子衰减，可能产生更多的假阳性结果。

对于静息状态心肌灌注和左心室功能的共同评价可能有助于确定冠心病的范围和严重程度。这种组合信息可以通过两次独立的运动试验来获得[负荷MPI和负荷放射性核素心室造影（RVG）]，也可通过将MPI后以^{99m}Tc试剂进行的一次运动试验（首次经过RVG）后的各项结果结合起来，或者采用心电图门控灌注显像检查。静息及运动或药物负荷后，心电图门控^{99m}Tc sestamibi SPECT显像的应用，可提供关于LVEF以及可逆性缺血范围的信息，对预后有重要意义（见第19章）。

在左束支传导阻滞患者中，药物负荷灌注显像用于危险分层优于运动灌注显像。最近，对245例左束支传导阻滞患者进行了双嘧达莫或腺苷负荷下的^{201}Tl或^{99m}Tc司他比SPECT显像的结果显示，高危组的三年生存率是57%而低危组是87%（$P=0.001$）。

5. *负荷超声心动图与预后* 负荷超声心动图，对于检测慢性稳定型心绞痛患者的可诱导性心肌缺血的敏感性与特异性都很高。与标准心电图踏车试验相比，负荷超声心动图可为检测心肌缺血和定位提供更大的临床价值。数项研究提示，负荷超声心动图中，是否诱导室壁运动的异常，有助于对患者进行危险分层。在预测男性和女性心脏事件中，运动超声心动图时出现的心肌缺血，既是独立因素，又对临床和运动资料具有补充作用。

（四）与预后有关的冠状动脉造影

应用这种强有力但是昂贵的治疗策略可降低冠心病的长期发病率及死亡率，因为增加的危险被发现，而很可能使患者获益。对心脏危险以及是否需要进一步检查的评估，经常以简单、可重复及价格低廉的病史和体格检查开始，根据结果决定进行非侵入性检查还是侵入性检查。通常可从临床危险因素的资料中获得对1年死亡率的粗略估计。目前还缺少精确识别易损或高危斑块的方法。然而，磁共振显像（MRI）在这方面具有显著的前景。

研究显示，以运动或药物负荷试验对慢性稳定型心绞痛患者进行危险分层可以确定将来心脏事件的低危、中危和高危人群。

冠状动脉旁路移植术（CABG）随机试验证实，只要患者确实存在危险（年死亡率＞3%），随机进行首次CABG组患者的死亡率比选入药物治疗组者低。冠状动脉造影适用于处于这种死亡危险范围的患者。可确定高危患者的非侵入性检查结果列于表57-7。已确定为高危的患者无论症状如何，通常都应行冠状动脉造影检查。ACC/AHA关于应用冠状动脉造影对稳定型心绞痛患者进行危险分层的指南列于表57-8。

表57-7 非侵入性危险分层

高危（年死亡率＞3%）
1. 严重的静息时左心室功能不全（LVEF＜35%）
2. 踏车评分属高度危险（评分≤−11）
3. 严重的运动时左心室功能不全（运动LVEF＜35%）
4. 负荷诱导的大灌注缺损（尤其当缺损在前壁时）
5. 负荷诱导的多个中等大小的灌注缺损
6. 大而固定的灌注缺损伴左心室扩大或肺摄取（^{201}Tl）增加
7. 负荷诱导的中度灌注缺损伴左心室扩大或肺摄取（^{201}Tl）增加
8. 超声心动图室壁运动异常（两个以上节段受累）在应用低剂量多巴酚丁胺[≤10mg/(kg·min)]或心率较慢时(120/min)出现
9. 负荷超声心动图有广泛缺血证据
中度危险（年死亡率为1%～3%）
1. 轻/中度静息左室功能不全（LVEF=35%～49%）
2. 踏车评分属中度危险（评分在−11～+5）
3. 负荷诱导的中度灌注缺损，不伴左室扩大或肺摄取（^{201}Tl）增加
4. 负荷超声心动图局限性缺血伴室壁运动异常只在应用较高剂量的多巴酚丁胺时出现，少于或等于两个节段受累
低度危险（年死亡率＜1%）
1. 踏车评分属低度危险（评分≤5）
2. 静息或负荷时心肌灌注正常或只有小的灌注缺损
3. 负荷超声心动图室壁运动正常或负荷时局限性静息室壁运动异常无变化

引自：Glbbals等

表 57-8 冠状动脉造影对慢性稳定型心绞痛患者危险分层

Ⅰ类
1. 经药物治疗后患者仍有致残性[加拿大心血管协会(CCS)第Ⅲ 及第Ⅳ类]的慢性稳定型心绞痛
2. 不考虑心绞痛的严重程度,患者非侵入性检查属高度危险
3. 心源性猝死或严重室性心律失常后幸存的心绞痛患者
4. 心绞痛患者有慢性心力衰竭的症状和体征
5. 患者具有高度提示严重冠心病可能性的临床特征
Ⅱa. 类
1. 患者有显著的左心室功能不全(射血分数<0.45),CCSⅠ类或Ⅱ类心绞痛及已证实的心肌缺血,但非侵入性检查未达高危标准
2. 非侵入性检查后预后信息不足
Ⅱb. 类
1. 患有CCSⅠ类或Ⅱ类心绞痛,左室功能尚能维持(射血分数>0.45),非侵入性检查未达高危标准
2. 患有CCS Ⅲ或Ⅳ类心绞痛,药物治疗后可改善至Ⅰ或Ⅱ类
3. 患有CCSⅠ或Ⅱ类心绞痛,(由于无法接受的副作用)不能耐受充分的药物治疗
Ⅲ类
1. 患有CCSⅠ类或Ⅱ类心绞痛,药物治疗有效或非侵入性检查无缺血证据
2. 患者希望避免血运重建术

无症状的冠心病和慢性稳定型心绞痛患者的治疗:在既往患过心肌梗死的患者,即使无症状,也推荐服用阿司匹林和β受体阻滞药。支持该推荐的资料在“ACC/AHA急性心肌梗死患者治疗的指南”中有详细阐述。

根据非侵入性检查或冠状动脉造影诊断为冠心病,但无心肌梗死既往史的患者,也可能因应用阿司匹林获益,尽管对这些特异性亚组患者的研究资料有限。

有研究报告在运动试验或动态心电图监测证实有无症状缺血的患者中,应用β受体阻滞药的潜在作用。这些资料证实,通常可从β受体阻滞药中获益,但并非所有试验均为阳性结果。

斯堪的纳维亚辛伐他汀生存研究(4S)试验、CARE研究以及前面提到的普伐他汀长期干预治疗缺血性疾病(LIPID)试验都证实,对于证实为无症状冠心病患者的降脂治疗,可降低有害缺血事件的发生率。ACE抑制药适用于患有糖尿病及(或)系统性功能不全的冠心病患者(见第43章)。

八、慢性稳定型心绞痛的治疗

治疗稳定型心绞痛有2个目的。第一是预防心肌梗死和死亡,从而增加存活率;第二是减少心绞痛症状以及缺血发生的频率及严重性,从而改善患者的生活质量。直接预防死亡的治疗具有最高的优先权。治疗的选择通常取决于对起始药物治疗的临床反应,尽管有些患者(以及许多内科医生)在药物和血运重建手术都可能成功的情况下,更倾向于选择后者。但必须强调的是,对慢性冠心病的药物治疗已经取得了很大的进步,对于许多患者来说效果可能会超过血运重建的治疗。患者的教育水平、效价比以及患者的选择是选择治疗方案的重要决定因素。

(一)药物治疗预防心肌梗死

1. 抗血小板药物 阿司匹林通过抑制环氧化酶以及血小板血栓素 A_2 的合成发挥抗血栓形成的作用。在内科医生健康研究中,对无症状者,隔日给予阿司匹林显示,心肌梗死发病率降低。在瑞典心绞痛阿司匹林试验(SAPAT)中,稳定性心绞痛患者在索他洛尔基础上增加75mg阿司匹林使得心肌梗死和猝死一级终点事件减少了34%,二级血管事件减少了32%。最近对20万例患者资料的汇总分析显示,阿司匹林剂量从75~325mg具有相似的益处。

噻氯匹定(Ticlopidine)是噻吩并吡啶(thien-

opyridine)的衍生物，可抑制腺苷二磷酸，以及低浓度凝血酶，胶原，血栓素 A_2 以及血小板激活因子诱导的血小板聚集。它尚未显示出降低有害心血管事件的作用，并可能诱导中性粒细胞减少症，而且经常引起血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocgtopenic purpura，TTP)。

氯吡格雷也是噻吩并吡啶的一种衍生物，化学上与抵克力得相关，但似乎比抵克力得具有更强的抗血栓作用。在一项比较阿司匹林与氯吡格雷对既往心肌梗死、卒中或周围血管疾病患者疗效的随机试验中，氯吡格雷降低心肌梗死、血管性猝死、以及缺血性卒中联合危险的效果略优于阿司匹林。

在 CURE、PCI-CURE 以及 CREDO 试验中氯吡格雷降低事件率的作用更强，然而这些结果还不能应用于未进行血运重建的患者。

在无禁忌证的情况下，所有伴或不伴临床症状的急慢性缺血性心脏病患者每天应常规服用 75～325 mg 阿司匹林。对不能服用阿司匹林者，可以氯吡格雷代替，华法林是第三个选择。

2. *抗血栓治疗* 在慢性稳定型心绞痛患者，运动后纤溶功能紊乱似乎与随后的心血管死亡增加有关，这为长期抗血栓治疗提供了合理的依据。在慢性稳定型心绞痛患者中进行的一项小的安慰剂对照试验中，每日皮下注射低分子量肝素可降低纤维蛋白原水平，并改善运动时 ST 段的降低。然而这种治疗的临床经验非常有限。较新的抗血小板和抗血栓药，如糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 抑制药及重组水蛭素对慢性稳定型心绞痛患者的治疗效果尚未确立。在一项对具有动脉硬化危险因素，但无心绞痛症状患者的随机试验中显示，应用华法林作为低强度口服抗凝治疗，可降低缺血事件的危险。

3. *降脂药* 最近的临床研究已经很有说服力地证实，在已确诊冠心病的患者，应用降低低密度脂蛋白(LDL)的药物，可以降低有害缺血事件的风险(见第 43 章)。在 4S 试验中，应用一种 HMG-CoA 还原酶抑制药治疗已确诊为冠心病(包括稳定型心绞痛)且基线总胆固醇浓度在212～308mg/dl 的患者，结果总死亡率及主要冠状动脉事件均降低了 30%～35%。在胆固醇和复发事件(CARE)研究中，对既往患有心肌梗死，总胆固醇低于 240mg/dl 以及 LDL 胆固醇水平在115～174mg/dl 的男性和女性患者，应用 HMG-CoA 还原酶抑制药(斯他汀-statin)治疗，非致死性心肌梗死的危险降低 24%。因此，即使在 LDL 轻中度升高的慢性稳定型心绞痛患者，也应推荐降脂治疗。最近的研究以及正在进行中的临床试验(包括心脏保护试验)提示，LDL 胆固醇降至 100mg/dl 以下可进一步减少心脏事件(见第 43 章)。

(二)血管紧张素转换酶抑制药

ACE 抑制药可能具有心血管保护作用已经提出一段时间了。早在 1990 年，一些随机临床试验就显示，ACE 抑制药可降低复发性心肌梗死的发生率，而该作用不能只归功于其对血压的影响。

心脏后果预防评估研究(HOPE)已证实，在有血管疾病高度风险及已患血管疾病而无心衰的患者，应用 ACE 抑制药雷米普利(每日 10mg)可降低心血管死亡、心肌梗死及卒中的发生率。

超过 90% 的 ACE 是与组织结合的，而只有 10% 的 ACE 以可溶性形式存在于血浆中。在无粥样硬化的动脉中，大多数组织 ACE 结合于血管壁管腔表面的内皮细胞膜上，在外膜滋养血管的内皮中也有高浓度的 ACE。目前普遍认为，动脉粥样硬化表现为主要由内皮细胞介导的一个过程的不同阶段(图 57-7)。在早期，ACE 由于主要定位在内皮细胞，因此是局部血管紧张素Ⅱ和缓激肽水平的重要媒介，对于内皮功能具有重要影响。

ACE 抑制药改变了病变血管机制的平衡，促进平衡向有利于血管舒张、抗聚集、抗增殖及抗血栓作用转变(图 57-7)。

HOPE 研究的独特之处在于该研究的 9 541 个患者中，3 577 例(37.5%)患有糖尿病。在接受雷米普利治疗的患者中，糖尿病并发症包括糖尿病肾病，需要肾透析以及激光治疗糖尿病肾病者显著减少。HOPE 研究中微量白蛋白尿、心血管及肾脏结果(MICRO)-HOPE 的亚组研究显示，在大部分具有心血管事件高危糖尿病中年患者中，其心肾器官可从 ACE 抑制药治疗中获益，这一结果为我们提供了新的临床资料。

对于已知冠心病患者，尤其是无严重肾病的糖尿病患者，ACE 抑制药应作为常规二级预防用药。

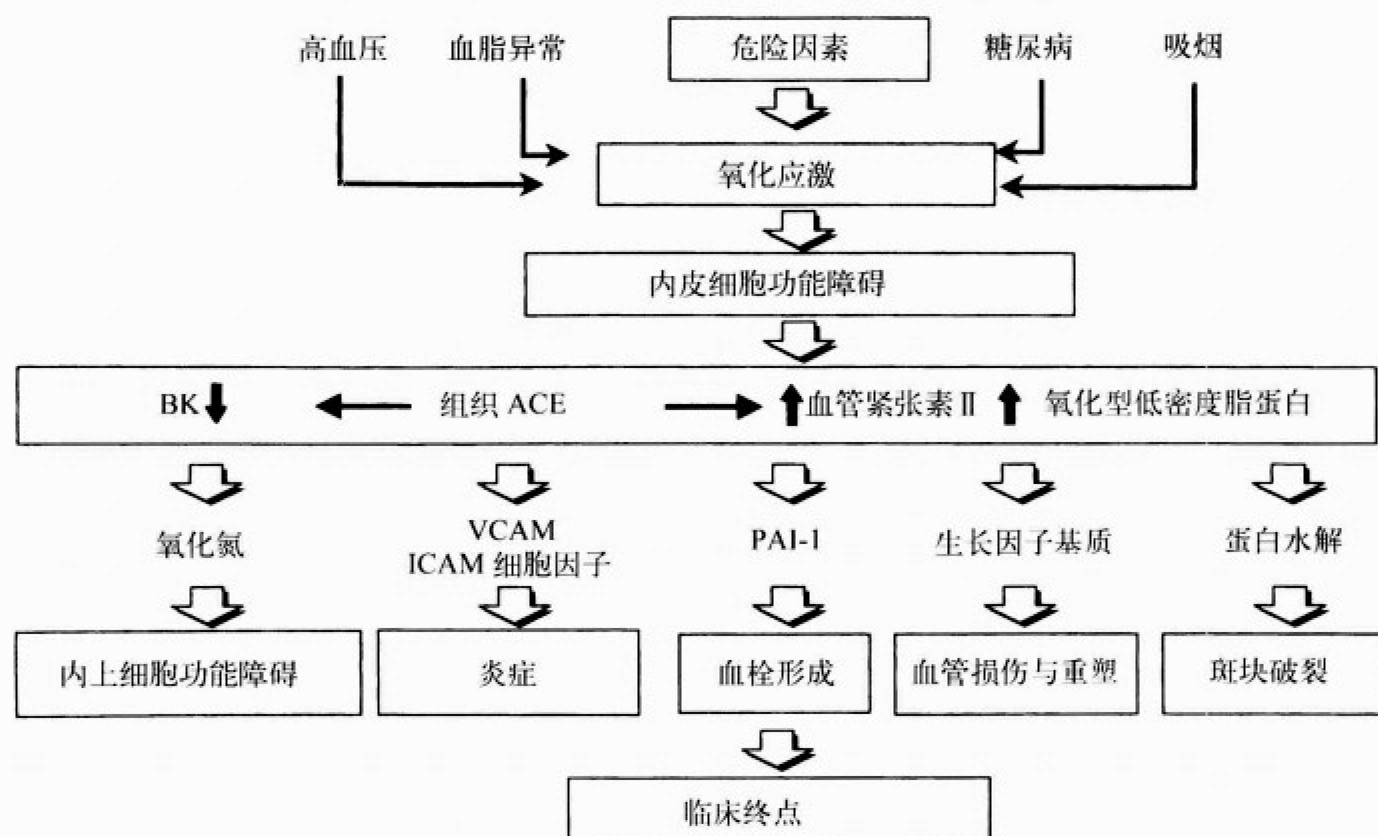


图 57-7　肾素-血管紧张素系统间的相互作用，糖尿病

BK. 缓激肽；ACE. 血管紧张素转换酶；VCAM. 血管细胞黏附分子；ICAM. 细胞间黏附分子；PAI-1. 纤溶酶原激活物抑制药

在正在进行的旁路移植和血运重建研究（Bypass And Revacularization Investigation，BARI）应用强化药物疗法治疗 2 型糖尿病（2-D）及临床结果评价（COURAGE）试验中，除有禁忌证者外，所有确诊缺血性心脏病的糖尿病患者，均给予 ACE 抑制药。BARI-2D 试验中应用的 ACE 抑制药是喹那普利（一种具有高度亲脂性和酶结合能力的药物）。

（三）抗心绞痛和抗缺血治疗

抗心绞痛和抗缺血药物治疗包括：β 肾上腺素能受体阻滞药（β 受体阻滞药）、钙拮抗药以及硝酸盐类。药物的相互作用见第 90 章。内科医生中，有给予低于临床试验证实有效的抗心绞痛治疗剂量的倾向；如果治疗更合理，在可达到"无心绞痛"的患者，开始治疗时，常常不用高剂量或联合用药；在应用 β 受体阻滞药治疗时尤其如此。例如，美托洛尔治疗心绞痛的常用剂量是 50～200mg 每日 2 次。

1. β 受体阻滞药　应用 β 受体阻滞药降低心率、心肌收缩力、动脉压，并常常降低左心室壁应力，因而可降低心肌需氧量。心率的减慢也会增加冠状动脉充盈时间，并增加左心室灌注。尽管 β 受体阻滞药可合成 CAMP，具有增加冠状动脉阻力的潜能，但是这种药效学的临床相关性还有待证实。

所有无内源性拟交感活性的 β 受体阻滞药对治疗心绞痛似乎具有同等效果。在慢性稳定型劳力性心绞痛患者，这些药物可降低运动时的心率-血压乘积，从而延迟或避免运动时发生的心绞痛或缺血。在治疗稳定型心绞痛时，必须调整 β 受体阻滞药剂量，使心率降至每分钟 60 次或低于 60 次。严重心绞痛患者，如无心动过缓相关症状，未发生房室传导阻滞，心率可低于 50/min（见 90 章）。在劳力性心绞痛患者，β 受体阻滞药可减少运动时心率的增加，理想情况下，运动时心率应不超过缺血发作相关心率的 75%。在用 β 受体阻滞药治疗前后，患者进行运动（坐-起运动，原位跑步）有助于确定剂量。如果用药后，不能使运动时的心率明显降低，表明 β 受体阻滞药的剂量不足。β 受体阻滞药降低运动诱导的心绞痛有明确效果。3 个对照研究报道，与钙拮抗药比较，β 受体阻滞药治疗慢性稳定型心绞痛有相同的效果。

在国际多中心心绞痛运动(Internatimal Muticenter Angina Exercise,IMAGE)研究中,用美托洛尔和硝苯地平单药治疗,均可有效地增加患者的运动时间,但美托洛尔比硝苯地平效果更好。两者的联合用药,比任何一种药单独应用,更显著地延长运动至缺血的时间。应用β受体阻滞药的绝对禁忌证是:严重心动过缓,预先存在的高度房室传导阻滞,病态窦房结综合征以及严重的不稳定左心室衰竭(见第90章)。哮喘和支气管痉挛性疾病、严重抑郁以及周围血管疾病是相对禁忌证(见第90章)。疲乏、运动无力、嗜睡、失眠、夜梦多、跛行加重以及阳萎是常见的副作用。大多数慢性冠心病和糖尿病患者,可以应用β受体阻滞药治疗(见第86章)。

在心肌梗死后稳定型心绞痛或血运重建后需要抗心绞痛治疗的患者中,β受体阻滞药可能对控制症状及无症状的缺血发作均有效。在老年稳定型心绞痛患者,β受体阻滞药仍然是可选择的抗缺血药物。

治疗慢性稳定型心绞痛时,β受体阻滞药经常与硝酸盐联合用药。在许多研究中,这种联合治疗似乎比任何一种药物单独应用更有效。β受体阻滞药也可与钙拮抗药合用。联合用药时,可选择缓慢释放的二氢吡啶衍生物或新一代长效二氢吡啶衍生物类钙拮抗药。

2. *钙拮抗药*　这些药物(在第90章中也有论述)可以降低通过钙通道的跨膜钙离子流。有三种电压依赖型钙通道:L型、T型和N型。

所有钙拮抗药均具有与剂量相关的负性肌力作用。在平滑肌组织中,钙离子还可以调节收缩机制,在周围血管床,钙拮抗药可降低平滑肌张力,因此引起血管舒张。所有的钙拮抗药均可引起心包脏层传导血管以及动脉阻力血管的扩张,前者是钙拮抗药缓解血管痉挛性心绞痛有益作用的主要机制。钙拮抗药也可通过降低全身血管阻力以及动脉压,降低心肌氧的需求量。钙拮抗药的负性肌力作用也可以降低心肌需氧量。

对钙拮抗药和β受体阻滞药进行比较的随机临床试验证实,钙拮抗药与β受体阻滞药在缓解心绞痛和改善心绞痛及心肌缺血发作前的运动时间方面同样有效。钙拮抗药可有效地降低血管痉挛性心绞痛患者心绞痛的发生率。

一项回顾性病例对照研究报道显示,在高血压患者,应用快速作用的硝苯地平、地尔硫䓬以及维拉帕米,心肌梗死的危险由31%增加到61%。虽然,随后对快速释放和短效硝苯地平应用于心肌梗死和不稳定型心绞痛的亚组分析报道认为,死亡率的增加受剂量相关性影响,但是对已发表报告的进一步分析却未能证实钙拮抗药使有害心脏事件增加。重要的是,包括慢释放和长效二氢吡啶以及非二氢吡啶衍生物在内的长效钙拮抗药,对于慢性稳定型心绞痛患者,均能有效地缓解症状。当开始应用β受体阻滞药未能成功,或导致不能接受的副作用时,应该考虑β受体阻滞药的联合用药。钙拮抗药的应用可能降低冠状动脉痉挛的发生率,而β受体阻滞药则不能。许多二支或三支冠状动脉病变患者,联合应用β受体阻滞药和钙拮抗药后,症状消失。一些患者在三联用药(β受体阻滞药、钙拮抗药和长效硝酸盐类联合应用)后症状得到进一步改善。有关钙拮抗药潜在副作用的其他信息在本书其他章节论述(见第90章)。

3. *硝酸甘油和硝酸盐类*　硝酸盐是内皮非依赖性血管扩张药,既可降低心肌需氧量,又可改善冠状动脉血流灌注,从而产生有益作用。主要是由于前负荷降低导致左心室容量减少和动脉压降低,而降低心肌的需氧量。在稳定型心绞痛患者中,硝酸甘油也具有抗血栓和抗血小板的作用。

硝酸盐扩张大的心包脏层动脉和侧支血管。无论有无动脉粥样硬化性心脏病,心包脏层冠状动脉的血管扩张作用对缓解患者的血管痉挛性心绞痛均有益。

在劳力性心绞痛患者,硝酸盐可改善运动耐量,在踏车运动试验中可延长运动至发生心绞痛和ST段下移的时间。与β受体阻滞药或钙拮抗药联合应用时,对稳定型心绞痛患者,硝酸盐可产生更大的抗心绞痛和抗缺血效果。

硝酸盐与西地那非(伟哥)的相互作用在其他部分详细讨论。硝酸盐与西地那非联合应用,有显著增加威胁生命的低血压的潜在危险。

硝酸甘油及长效硝酸盐长期应用的主要问题是出现对硝酸盐的耐药性。不仅是抗心绞痛作用及血流动力学作用出现耐药,而且抗血小板聚集作用也可出现耐药。发生硝酸盐耐药的机制仍不清楚。为达到实用目的,硝酸盐的应用中,保持一

段无硝酸盐间隔（8～12h）似乎是最有效的预防耐药的方法。不幸的是，这意味着硝酸盐单独应用时，患者不可预料的心肌缺血发作得不到治疗，因为在每一天的 24h 中，总有一部分时间患者是处于“无保护”状态。

选择抗心绞痛药物时，首先考虑的问题应是改善预后。无论在一级预防还是二级预防的临床试验中，阿司匹林和降脂治疗都显示出，降低死亡及非致死性心肌梗死危险的作用。β 受体阻滞药作为二级预防用药，可以减少心肌梗死后患者的心脏事件及高血压患者的死亡率。硝酸盐并未显示出有降低急性心肌梗死或慢性冠心病患者死亡率的作用。在心绞痛相关疾病患者中，推荐应用钙拮抗药或 β 受体阻滞药进行药物治疗的情况列于表 57-9。

表 57-9　心绞痛及其相关疾病推荐的药物治疗（钙拮抗药 vs β 受体阻滞药）

疾病	推荐及可选治疗	避免用药
疾病情况		
全身性高血压	β 受体阻滞药（钙拮抗药）	
偏头痛或血管性头痛	β 受体阻滞药（维拉帕米或地尔硫䓬）	
哮喘或慢性阻塞性肺疾病伴气管痉挛	维拉帕米或地尔硫䓬	β 受体阻滞药
甲状腺功能亢进	β 受体阻滞药	
雷诺现象	长效缓释钙拮抗药	
1 型糖尿病	β 受体阻滞药（尤其在有陈旧性心梗时）或长效缓释钙拮抗药	
2 型糖尿病	β 受体阻滞药或长效缓释钙拮抗药	
抑郁	长效缓释钙拮抗药	β 受体阻滞药
轻度周围血管疾病	β 受体阻滞药或钙拮抗药	
有静息缺血的严重周围血管疾病	钙拮抗药	β 受体阻滞药
心律失常及传导异常		
窦性心动过缓	不减慢心率的长效缓释钙拮抗药	β 受体阻滞药，地尔硫䓬，维拉帕米
窦性心动过速（非心衰所致）	β 受体阻滞药	
室上性心动过速	维拉帕米，地尔硫䓬或 β 受体阻滞药	
房室传导阻滞	不减慢房室传导的长效缓释钙拮抗药	β 受体阻滞药，维拉帕米，地尔硫䓬
快速房颤（服用洋地黄）	维拉帕米，地尔硫䓬或 β 受体阻滞药	
室性心律失常	β 受体阻滞药	
左心室功能不全		
充血性心力衰竭		
轻度（LVEF≥40%）	β 受体阻滞药	
中重度（LVEF<40%）	安氯地平或非洛地平（硝酸盐）	维拉帕米，地尔硫䓬
左侧瓣膜性心脏病		
轻度主动脉瓣狭窄	β 受体阻滞药	
主动脉瓣关闭不全	长效缓释二氢吡啶类	
二尖瓣反流	长效缓释二氢吡啶类	
二尖瓣狭窄	β 受体阻滞药	
肥厚型心肌病	β 受体阻滞药，非二氢吡啶类钙拮抗药	硝酸盐，二氢吡啶类，钙拮抗药

引自 Gibbons 等

（四）危险因素的治疗

AHA 危险因素治疗建议已在第 43 章详细讨论。可降低冠心病事件的干预措施包括控制以下各项因素：①吸烟；②低密度脂蛋白（LDL）胆固醇；③全身性高血压；④左心室肥厚；⑤致血栓形成的多种因素（见第 43 章）。

最近降脂治疗的随机对照临床试验证实了 LDL 胆固醇在动脉粥样硬化性冠心病发病机制中的病因学作用。许多一级和二级临床试验显示，LDL 胆固醇的降低与冠心病危险降低有关（见第 43 章）。冠脉造影提供了胆固醇降低与冠状动脉解剖学好转倾向有关的有力证据。

许多观察研究资料提示，血压与心血管疾病危险呈连续和等级相关关系。高血压使得患者容易发生冠状动脉事件，这既是血压升高直接损伤血管的结果也是高血压对心肌作用的结果，包括增加室壁应力和心肌需氧量。

冠心病、糖尿病、左心室肥厚、心力衰竭、视网膜病以及肾病是高血压患者心血管危险增加的标志。治疗的目标就是将冠心病及并发糖尿病、心力衰竭或肾衰竭患者的血压降至收缩压低于 130mmHg(17.3kPa)，同时舒张压低于 85mmHg (11.3kPa)。在糖尿病患者，更低的血压[< 120mmHg(16.0kPa)]似能获得更大的益处。

高血压治疗应以非药物疗法开始。当生活方式和饮食的改变能充分降低血压时，药物干预可能是不必要的（见第 43 章及第 61 章）。

当有必要进行药物治疗时（这种情况比较常见），β 受体阻滞药或钙拮抗药可能对同时患有高血压和心绞痛的患者尤其有用；但不能应用短效钙拮抗药。

流行病学研究提示左心室肥厚是心肌梗死、充血性心力衰竭以及猝死的一种危险因素。左心室肥厚也是有明确冠心病患者预后不良的因素。在 Framingham 心脏研究中，对有心电图左心室肥厚逆转患者的随访中证实，其心血管事件发生的风险显著降低。

冠状动脉血栓形成是急性心肌梗死的触发器。阿司匹林被证实无论在一级预防还是二级预防中，都具有降低冠心病危险的作用。在前瞻性观察研究中，血浆纤维蛋白原水平升高可预测冠心病危险（见第 43 章）。

能使糖尿病、LDL 胆固醇、体力活动少以及绝经后状态等下降的干预措施可能降低冠心病事件的发病率（见第 43 章）。

糖尿病定义为空腹血糖水平高于 6.99mmol/L (126mg/dl)，在成年美国人中，有为数不少的人患病。支持糖尿病为重要心血管疾病危险因素的资料来自于许多观察性研究。无论是 1 型还是 2 型糖尿病均是如此。动脉粥样硬化占所有糖尿病死亡率的 80%（见第 43 章）。治疗目标是维持糖化血红蛋白水平低于 7%，及血糖水平低于 7.77mmol/L (140mg/dl)。糖尿病伴有高血压、微白蛋白尿或左心室收缩功能降低是应用 ACE 抑制药的适应证，它可以应用于大多数糖尿病伴冠心病的患者。观察性研究和临床试验证实，HDL 胆固醇与冠心病危险呈强负相关（见第 43 章）。这种负相关无论在男性还是女性，在无症状患者以及有明确冠心病的患者中，都可以观察到。国家胆固醇成人治疗专家组Ⅲ已将低 HDL 胆固醇水平定义为低于 1.04mmol/L(40mg/dl)。

肥胖是一种与冠心病和死亡危险增加有关的常见状态（见第 43 章）。最近，AHA 已经公布新的关于体重控制指南。

多个随机对照试验比较了运动和无运动对照组，证实运动组的运动耐力比对照组明显提高。运动训练可使缺血阈值明显提高，这是由于训练可在一定的亚极量运动负荷下降低心率-血压乘积（见第 38 章）。

（五）绝经后激素替代治疗

卵巢产生的雌激素和雄激素似乎都具有抗动脉粥样硬化性心血管病的保护作用。在围绝经期的几年中，激素的产生减少，绝经后妇女冠心病的危险升高。到 75 岁时，男性和女性动脉粥样硬化性心血管疾病的危险相同。如果女性绝经期出现的早，或通过手术或化学疗法切除卵巢，就有加速发生冠心病的危险。雌激素的丧失和绝经的发生导致 LDL 胆固醇增加，HDL 胆固醇轻度降低，因此总胆固醇与 HDL 胆固醇比值增加。许多流行病学研究提示，雌激素替代治疗对于绝经后妇女冠心病的一级预防具有有益的作用。

基于上述研究，以前曾提倡将雌激素替代治疗用于妇女冠心病的一级和二级预防。然而第一个发表的雌激素加黄体酮治疗已知冠心病的绝经

期妇女的随机试验显示，在4年的随访中，虽然接受激素替代治疗的妇女LDL胆固醇水平降低了11%，HDL胆固醇水平升高了10%，心血管事件却没有任何减少。

一项雌激素加孕激素随机对照一级预防试验（妇女健康计划，WHI）发现，该治疗的总健康危险超过了其益处。因此目前信息提示，绝经后妇女激素替代治疗不能降低二级预防中的主要血管事件或冠状动脉性死亡危险。在有血管疾病的女性患者，如果有其他已经明确的适应证（如骨质疏松症），而且没有更好的替代药物，才可以继续进行激素替代治疗。但是，目前还没有证据支持患有有临床证据的冠心病或脑血管疾病的绝经后妇女，增加或继续应用雌激素能够预防或延缓其潜在疾病的进展。

其他在绝经后妇女中进行的，用于冠心病一级和二级预防的雌激素替代治疗随机实验正在进行中。几年之后，根据他们的研究结果，该治疗建议可能需要修改。

使下述因素降低或减少的干预措施可能降低冠心病事件的发生率：心理社会因素、三酰甘油、脂蛋白(a)、同型半胱氨酸、氧化应激以及饮酒（第43章）。

许多观察性研究及临床研究发现三酰甘油水平是冠心病的预测指标。然而，三酰甘油与冠心病危险的大多数相关关系与其他因素有关，包括糖尿病、肥胖、高LDL胆固醇以及低HDL胆固醇（见第43章）。

脂蛋白(a)是一种脂蛋白颗粒，许多观察性研究发现它与冠心病危险相关。脂蛋白(a)水平升高大部分是由遗传因素决定的，在早发冠心病中，有15%～20%患者的脂蛋白(a)水平升高。同型半胱氨酸水平升高与冠心病、周围动脉疾病以及颈动脉疾病危险升高有关。同型半胱氨酸水平升高也可以是先天性代谢异常如高半胱氨酸尿症的结果，也可以由维生素B_6、维生素B_{12}和叶酸缺乏导致，后者在老年人中比较常见（见第43章）。

多方面的实验室资料显示，LDL胆固醇的氧化促进并加速动脉粥样硬化过程。观察性研究证明，食物中摄取的抗氧化维生素（维生素C、维生素E及β胡萝卜素）与冠心病危险降低有关，适度乙醇摄入与冠心病事件危险呈负相关。然而，过量乙醇摄入可促进许多其他的医学问题出现，这些问题要超过其他降低冠心病危险的有益作用。

与危险增加有关但无法改良的危险因素，或即使改变也不能改变冠心病事件发生率的危险因素包括年龄、男性，以及早发冠心病家族史。后者被定义为父亲或男性一级亲属55岁以前，母亲或女性一级亲属65岁以前出现明确的心肌梗死或猝死（见第43章）。

九、心肌血运重建

目前，有2个很成熟的治疗冠状动脉粥样硬化所致慢性稳定型心绞痛的血运重建方法。一是CABG外科治疗，该方法是以自体动脉或静脉节段在狭窄冠状动脉近端重新构建血流通路。另一种方法是经皮冠状动脉介入治疗（PCI），应用导管或激光技术打开冠状动脉内常常较短的一段狭窄区。这些技术在第55章和第58章中详细阐述。对于CABG和PCI都不可行的患者，经胸（激光）心肌血运重建是可能可行的方法（见第48章）。美国心脏病学会/美国心脏协会，美国内科医师学会-美国内科学会（ACC/AHA/ACP-ASIM）对稳定型心绞痛患者PCIs或CABG血管重建的建议列于表57-10。

稳定型心绞痛患者可能适于进行CABG外科治疗或PCI血运重建。通常，对于单独药物治疗或CABG或PCI血运重建治疗的利弊有所了解的患者，选择哪一种治疗方案应由患者个人决定。

血运重建有两个总的适应证：患者无法接受症状的存在，或者是由于药物的限制或副作用使得体力活动或生活方式受到限制，或是检查结果清楚地显示，如果患者进行血运重建将比药物治疗的预后更好。对血运重建的考虑应建立在对患者经历的心绞痛的分级或分类的评价，非侵入性检查对心肌缺血的存在和严重程度评价以及对左心室功能水平、冠状动脉狭窄的分布和严重程度评价的基础上。

表 57-10 慢性稳定型心绞痛的血运重建(稳定型心绞痛患者以 PTCA 或其他导管技术及 CABG 进行血运重建的建议)

Ⅰ类
1. 对严重左主干病变者施行 CABG
2. 对 3 支血管病变者施行 CABG。左室功能异常者(射血分数<0.5)生存益处更大
3. 对 2 支血管病变伴有严重左前降支近端冠状动脉病变及左心室功能异常(射血分数<0.5)或非侵入性检查证实的缺血患者施行 CABG
4. 对 2 支或 3 支血管病变伴严重左前降支冠状动脉病变患者施行 PCI,其冠状动脉解剖适合导管治疗,左室功能正常且无已治疗的糖尿病
5. 对 1 或 2 支血管病变且无严重左前降支病变,但有大面积存活心肌且非侵入性检查符合高危标准的冠心病患者施行 PCI 或 CABG
6. 对 1 或 2 支血管病变且无严重左前降支病变,心源性猝死或持续性室速后存活的冠心病患者施行 PCI 或 CABG
7. 对既往有 PCI 史,CABG 或 PCI 治疗复发性狭窄伴大面积存活心肌且非侵入性检查符合高危标准的冠心病患者
8. PTCA 或 CABG 治疗药物治疗未成功并能以可接受的危险进行血运重建的患者
Ⅱa 类
1. 再次 CABG 用于治疗多发性隐静脉移植物狭窄,尤其当供应左前降支的移植物出现显著狭窄时。PTCA 适于治疗局灶性隐静脉移植物狭窄或再手术的候选血管少的多发性狭窄
2. 应用 PCI 或 CABG 治疗 1 或 2 支血管病变(无严重左前降支近端病变,但有中等大小的存活心肌及非侵入性检查可证实的缺血)
3. 应用 PCI 或 CABG 治疗单支血管病变伴严重左前降支近端病变者
Ⅱb 类
1. 与 CABG 比较,PCI 用于治疗 2 支或 3 支血管病变伴严重左前降支冠状动脉病变,冠状动脉解剖适合导管治疗,并存在已治疗的糖尿病或左心室功能异常者
2. PCI 治疗严重冠状动脉左主干病变不适合 CABG 者
3. PCI 治疗有 1 或 2 支血管病变(无严重左前降支近端病变)的心源性猝死或持续性室速后存活的冠心病患者
Ⅲ类
1. 应用 PCI 或 CABG 治疗 1 或 2 支血管病变且无严重左前降支近端病变,有轻度症状但可能并非心肌缺血所致或并未接受充分的药物治疗且
a. 只有小范围的存活心肌或
b. 无非侵入性检查可证实的缺血
2. 应用 PCI 或 CABG 治疗临界冠状动脉狭窄(除冠状动脉左主干外其他部位直径的 50%～60%)且无非侵入性检查可证实的缺血
3. 应用 PCI 或 CABG 治疗不明显的冠状动脉狭窄(<50%直径)
4. 应用 PCI 治疗适合于 CABG 的严重冠状动脉左主干病变

该建议中所用的 PTCA 是指 PTCA 或其他导管技术,如支架、经皮腔内斑块旋切术以及激光疗法。见表 57-5 下部关于Ⅰ～Ⅲ类的描述

最近，对以比较首次外科手术治疗与药物治疗（1970年进行的）为主要研究目的的三个主要的大规模多中心随机试验及其他一些小规模试验进行的一项荟萃分析显示，在术后的10年中，3支、2支病变，甚至包括左前降支近端严重狭窄在内的单支血管病变的患者，均可从外科手术中获益（见第58章）。

PCI治疗冠心病的优点包括：在经过正确选择的患者中，操作相关性发病率低、操作相关性病死率低、住院时间短、早期恢复活动以及多次操作的可行性。但是PCI并不是在所有患者都可行，它仍伴有显著的再狭窄发生率，而且有时需要急诊CABG手术（见第45章）。

三个随机研究比较了PCI与单独药物治疗慢性稳定型心绞痛的效果。所有这些研究，即使是药物治疗组也均选择了死亡率属于低危的患者，并未包括中至重度冠心病（见第55章）。多个试验比较了以PCI和以CABG作为初始策略，治疗多支血管病变的冠心病患者（见第55章及第58章）。所有这些试验结果显示，PCI和CABG组的早期及晚期生存率相当。在旁路血管成形术血运重建研究（BARI）试验中糖尿病得到治疗的亚组患者CABG外科治疗的生存率明显较高。随后进行的临床变量（包括糖尿病，它并非随机前区组变量）事后分析发现结果与前述相同。

慢性心绞痛侵入性治疗随机研究中，均把既往CABG后复发性心绞痛排除在外。现有资料很少能为旁路手术后发生复发性心绞痛的患者的危险分层的结果明确定义。那些能给出明确定义的资料提示，静脉移植物内晚期粥样硬化狭窄导致缺血的患者，单独应用药物治疗的危险比原有血管病变导致缺血者高。

十、难治性心绞痛患者的其他治疗

最近出现了关于许多慢性难治性心绞痛治疗技术的相对有效或无效的证据。这些技术只能用于通过药物无法得到充分治疗或不适于血运重建[介入及（或）外科]的患者。本文复习了三项技术的资料：脊髓刺激、增强型体外反搏以及激光心肌血运重建。

（一）脊髓刺激

脊髓刺激（SCS）的效果取决于刺激电极在硬膜外腔背侧的精确定位，经常在C7-T1水平。一篇文献综述揭示了2个关于植入性脊髓刺激器的小规模随机临床试验结果，其中一个直接检测了其效果。作者得出结论，SCS对于慢性顽固性心绞痛治疗有效，其效果是通过抗缺血作用产生的。

（二）增强型体外反搏

该技术应用一连串袖带缠绕于患者的双腿，将压缩空气的压力通过袖带加至患者下肢，该压力的施加顺序与心动周期是同步的。特别是在舒张早期，压力按从小腿至大腿下部至大腿上部的顺序施加，以促使血液流回心脏。该技术可导致心房压升高，舒张期产生逆行性主动脉血流（舒张期增强）。治疗相对容易耐受，在大多数患者无限制性副作用。但是该研究的样本相对较小。（两个多中心注册研究发现该治疗一般容易耐受并且有效，大约75%～80%的患者心绞痛症状改善。但是在明确推荐该技术前有必要获得更多的临床资料。）

（三）激光心肌血运重建

另一个新出现的治疗技术是激光心肌血运重建术（Transmyocardial Rerascularization，TMR），用于更严重的药物或其他治疗均难以控制的慢性稳定型心绞痛患者。该技术或者在手术室进行（应用二氧化碳或钬：钇铝石榴石激光器）或者采用特殊导管（钬：钇铝石榴石激光器）经皮进行。已进行了8个前瞻性随机临床试验，2个应用经皮技术其他6个应用心包脏层外科技术。

1. 经皮TMR　两个随机经皮TMR试验评价了如心绞痛分级，无心绞痛，运动耐力，以及生活质量评分指标。这些研究大体上显示出心绞痛分级的严重程度，运动耐力及生活质量的改善，以及心绞痛发作减少。然而，食品与药品管理局尚未批准TMR技术；因此，经皮TMR仍被认为是一种试验性治疗。

2. 外科TMR　外科TMR技术通常也可使慢性稳定型心绞痛患者症状改善。心绞痛改善的机制仍有争议。有三项研究应用铊扫描评价了心肌灌注。其中只有一项研究证实进行TMR的患者比继续接受单纯药物治疗的患者心肌灌注改善。尽管TMR能明显改善心绞痛症状，但无明确证据表明它能增加心肌灌注。

3. 新一类抗心绞痛药物pFOX抑制药　目

前正在研究其潜在临床疗效性的新抗心绞痛药物包括 pFOX 抑制药类药物，它们可以部分抑制脂肪酸氧化，改善心脏效率。显然，调控心肌代谢药物的研发非常重要，它们具有降低心肌缺血范围和心绞痛症状的潜能，但对心率、血压或冠状动脉血流等还没有临床有意义的作用。雷诺嗪目前正等待 FDA 的批准，在撰写这篇文章时尚未被允许用于患者。pFOX 抑制药的生物化学原理和进展是近 20 年研究的结果。

pFOX 抑制药类药物通过抑制线粒体中 FFA 的β-氧化过程所必需的酶系来部分减轻丙酮酸脱氢酶的抑制(当心肌有充足的氧供允许丙酮酸氧化时)。如想了解这些概念更详细的讨论，读者可参考几个有关的好的综述。在对雷诺嗪和稳定型心绞痛单一治疗的评价(MARISA)与(雷诺嗪和稳定型心绞痛联合评价 CARISA)试验中都检测了雷诺嗪的持续释放成分。

MARISA 和 CARISA 研究提示雷诺嗪是缓解中度严重慢性心绞痛患者症状的潜在有效的药物。单药治疗或与其他抗心绞痛药物合用时，可使运动时间平均延长大约 30s，在某些患者改善更为明显。当应用时间依赖性安慰剂对照时，比安慰剂平均增加的 30s 接近β受体阻滞药或钙拮抗药治疗时的增加幅度。

十一、慢性稳定型心绞痛患者的随访

目前还没有已发表的关于用特殊策略治疗慢性稳定型心绞痛患者疗效的随访证据。ACC/AHA/ACP-ASIM 关于患者随访中症状和抗心绞痛治疗监测指南内容如下：

对于成功治疗的慢性心绞痛患者，每 4～12 个月随访一次是合适的。治疗的第一年，推荐每 4～6 个月随访一次。治疗一年以后，如果患者稳定而且在心绞痛症状加重或出现其他症状时肯定能回到医院，推荐每年评估一次。随访期间，对患者功能和健康状态以及生活质量总的评价可能揭示出影响心绞痛的其他问题。已经加重的症状应按上面描述的要点进行再评估。患者每天活动的详细病史很关键，因为很可能只是因为取消了负荷性活动才使症状保持稳定。

患者心绞痛特征的详细史，包括诱发和缓解因素，在每一次就诊时必须反复询问。应详细询问常见的药物副作用。必须评价患者对治疗计划的依从性。

体格检查应集中在与病史有关的内容。每一个患者均应有体重、血压以及脉搏记录。还应记录颈静脉压、颈动脉搏动幅度及升支、颈动脉血管杂音的存在与否。肺部检查还需特别注意啰音、干啰音、喘鸣以及呼吸音减弱。心脏检查应注意第四和第三心音的存在，新出现的或改变的收缩期杂音，左心室搏动的部位，以及与以前检查不同的任何变化。很显然，血管检查应鉴别周围血管搏动和新杂音的任何变化；腹部检查应鉴别肝大以及提示腹主动脉瘤的任何搏动性肿块的存在。应记录是否有周围水肿的存在或加重。

美国糖尿病协会推荐，无已知糖尿病的患者，应每隔 3 年进行 1 次空腹血糖测定，已确诊糖尿病者，应每年进行 1 次糖化血红蛋白测定。初次降脂治疗 6～8 周后，进行空腹血糖测定的同时还应进行肝功能检测和胆固醇水平的评价。治疗第一年期间，上述检查每 8～12 周应重复 1 次，以后每 4～6 个月重复 1 次。

首次应用影响心功能的药物，或改变剂量时，应反复进行心电图检查。在心绞痛症状有变化，症状或检查结果提示心律失常或传导异常，晕厥或接近晕厥时应重复心电图检查。没有明确的证据显示，在病史或体格检查无变化时常规的周期性的心电图检查有用。

在临床状态无变化时，对估计年死亡率低于 1%的低危患者，在初始评估后的 3 年内，不需要反复进行负荷检查。在症状无任何变化时，每年随访一次的，非侵入性检查是否有用还未进行充分研究；对于估计年死亡率高于 5%的高危患者可能有用。只有当患者的估计危险加重，血管再通可能发生变化，初始治疗不能继续时，稳定性高危患者才应进行随访检查。年死亡率属中度危险(1%～3%)的患者由于资料有限，所以问题更多。他们可能需要每隔 1～3 年检查 1 次，取决于个人情况。ACC/AHA，ACP-ASIM 对于患者随访中超声心动图、踏车运动试验、负荷显像研究以及冠状动脉造影的建议也列于表 57-11。

表57-11 患者随访过程中超声心动图，踏车运动试验，负荷显像，冠状动脉造影术的应用建议

Ⅰ类

1. 胸部X线用于有新出现的或加重的充血性心力衰竭证据的患者
2. 在有新出现的或加重的充血性心力衰竭，病史或心电图有心肌梗死证据的患者，对左心室射血分数或节段性室壁运动作出评价
3. 超声心动图用于获得新出现或加重的瓣膜性心脏病证据
4. 踏车运动试验用于既往无血运重建史，临床状况有显著改变，能运动，无下文中5所列的任何心电图异常
5. 对既往无血运重建史，临床状况有显著改变，不能运动或有下列心电图异常之一者进行药物负荷显像
   (1)预激(Wolff-Parkinson-White)综合征
   (2)电起搏的室性节律
   (3)静息ST段压低>1mm
   (4)完全性左束支阻滞
6. 负荷显像用于临床状况有显著改变，踏车试验结果可疑或为中度危险，需要负荷显像对其进行初步评价的患者
7. 负荷显像用于既往有血运重建史，临床状况有显著改变的患者
8. 冠状动脉造影用于日常活动明显受限的患者(经过药物治疗仍为CCS Ⅲ)

Ⅱb类

对临床状况无显著改变，能运动，无上文5中所列的心电图异常，估计年病死率>1%的患者行每年1次的踏车运动试验

Ⅲ类

1. 超声心动图或放射性核素显像用于评价心电图正常，无心肌梗死病史，无充血性心力衰竭证据患者的左室射血分数及节段性室壁运动
2. 对临床状况无变化，以下列之一进行初步评价证实估计年病死率≥1%的病人，在<3年内再次进行踏车运动试验：
   (1)Duke踏车评分为低危(无显像)
   (2)Duke踏车评分为低危伴阴性显像
   (3)左心室功能正常，冠状动脉造影正常
   (4)左心室功能正常，有不严重的冠心病
3. 对临床状况无变化，静息心电图正常，未服地高辛，能运动，由于踏车结果可疑或为中度危险在初始评价时不需进行负荷显像的患者进行负荷显像
4. 对临床状况无变化，反复运动试验或负荷试验无改变，初始评价无明显冠心病的患者再次进行冠状动脉造影

见表57-5下部所描述的Ⅰ～Ⅲ类

十二、特殊分类的治疗

(一)全身动脉性高血压

全身动脉性高血压(systemic arterial hypertension，SAH)患者经常发生心绞痛。大多数患者存在心包脏层血管显著的动脉硬化，但有些高血压患者，有心绞痛甚至致死性心肌梗死，心包脏层大血管没有明显阻塞。当其高血压未经治疗时就送患者去进行非侵入性检查是一个严重错误。许多患者由于应用了β受体阻滞药，钙拮抗药或ACE抑制药也会降低心肌需氧量，而预防心绞痛的发生。通常，休息及运动中的血压均应努力控制。目前已知，许多运动中收缩压及(或)舒张压升高超过正常变异的患者会发生严重而顽固的全身动脉性高血压。

(二)慢性阻塞性肺疾病/哮喘

患有真正支气管痉挛性肺疾病的患者，应避免应用β受体阻滞药；这些患者首选硝酸盐类及钙拮抗药。由于这些患者中许多人治疗肺部疾病的药物可能增快心率甚至导致室上性心动过速，因此，首选减慢心率的钙拮抗药如维拉帕米或地尔硫䓬。

(三)老年患者

通常，老年患者对钙拮抗药比对β受体阻滞

药的耐受性好。窦性心动过速心房纤颤是选择二氢吡啶类如硝苯地平或氨氯地平的相对禁忌证。在这些患者，应用地尔硫䓬或维拉帕米或β受体阻滞药比较合适。另一方面，β受体阻滞药，维拉帕米以及地尔硫䓬可加重房室传导阻滞，维拉帕米可导致许多老年患者便秘。另外，一些老年患者如应用短效硝酸盐类，可发生直立性低血压。

(四)周围血管疾病

有周围血管疾病的患者，当应用非选择性β受体阻滞药治疗时，由于α受体诱导的血管收缩未受到拮抗，可能症状会加重。症状加重的另一种可能原因是动脉灌注压降低。治疗有周围血管疾病的慢性稳定型心绞痛患者时，一般首选硝酸盐类及钙拮抗药。

(五)糖尿病

有糖尿病及胰岛素诱导的低血糖发作的慢性稳定型心绞痛患者，可能应该用硝酸盐类及钙拮抗药治疗(见第78章)。如果有必要应用β受体阻滞药，应选用心脏选择性制剂，因为它不太可能影响胰岛素诱导的低血糖症的发现和恢复。大多数糖尿病患者对心脏选择性β受体阻滞药有很好的耐受性。BARI-2D随机临床试验正在评价患有冠心病的糖尿患者早期心肌血运重建的效果。

(六)慢性肾脏疾病

尽管β受体阻滞药和钙拮抗药正常情况下对同时患有慢性心绞痛和慢性肾功不全的患者有效，但有必要仔细监测，因为许多β受体阻滞药和钙拮抗药(见第84章)主要由肾脏排泄。

十三、慢性缺血性心脏病的长期临床表现

(一)心力衰竭

心肌丧失20%或以上，或导致室间隔缺损或重度二尖瓣反流的严重冠心病患者可能发生严重左心室衰竭。尽管残余心肌和间质组织可能有明显地功能性肥大(见第20章)，但心室不能完全代偿，致使心排血量下降，舒张期充盈压升高，从而导致心力衰竭。这种心衰综合征的临床表现可能很突出，与心绞痛相比常常更能导致患者生活能力的丧失(见第66章)。

由冠心病导致的严重左心室功能不全患者的预后差。通常，它表示永久的不可逆的心肌丧失。在某些患者，严重的慢性冠心病可出现由于冠状动脉血流的下降而导致的休息时左心室功能持久受损，但这可以通过改善血流(更常见)或减少需氧而部分或完全恢复正常。这个“冬眠”心肌的概念很重要，因为在好的左心室血运重建后可以有显著改善。尽管这种现象不是常规发生的，但在得出LVEF太低以至于不能考虑外科血运重建手术的结论时，或心力衰竭的病因不是冠心病时，必须考虑到这一点。心肌灌注显像技术、磁共振显像(MRI)、多巴酚丁胺超声心动图以及正电子发射断层扫描术，可用于检测存活的心肌(见第19章)。

冠心病导致的心力衰竭的治疗，与大多数左心室收缩及舒张功能同时衰竭的治疗相同，包括利尿药、ACE抑制药、洋地黄、β受体阻滞药以及螺内酯。

在冠心病所致的严重心力衰竭患者也经常进行心脏移植(见第26章)。具有较大左心室室壁瘤的心力衰竭患者，如果动脉瘤切除术后剩余的有功能左心室组织足够的话，可能会从术中受益。与此相似，严重二尖瓣反流导致的心力衰竭，有时通过矫正性二尖瓣手术也可以明显改善，该手术经常与心肌血运重建术同时进行。严重的功能性二尖瓣反流(MR)患者的二尖瓣修补，瓣环的缩小，可明显改善症状。

(二)心律失常，传导紊乱

慢性缺血性心脏病可导致许多心源性心律失常。基本治疗在第27章中讨论。一般而言，只要没有很强的禁忌证，应该应用β受体阻滞药，除非患者有症状，否则应避免应用IC类抗心律失常药。应该用地高辛控制房颤患者的心室率。

慢性房颤患者，应该维持华法林(INR＝2～3)的治疗，除非有禁忌证，则应该改用阿司匹林(每天80～325mg)。有房颤的心力衰竭患者，通过电击复律，可能从恢复有效的心房收缩中获益。不幸的是，几个月之后，大部分患者又恢复为房颤心律。

(三)栓塞性疾病

缺血性心脏病患者很可能患有体循环性血栓，尤其是有体循环栓塞，慢性房颤，心室室壁瘤，心肌有大的运动障碍或运动功能减退区，或LVEF严重降低既往史的患者。这些患者应考虑慢性、长期、低剂量的华法林治疗(INR＝2～3)。

十四、冠状动脉正常者的胸痛

在20世纪60年代首次描述了一种心导管造影示心包脏层冠状动脉正常，但存在多种具有心绞痛特征（尽管常常是非典型）的胸痛早期研究发现许多特征，后被总结为一个综合征：女性为主、运动心电图上经常有缺血性ST段改变、心电图改变与代谢性或缺血的血流动力学证据之间的关系不一致、疼痛可能非常严重、持续时间长、部位有变化、可被少见的事件诱发和对常规抗缺血治疗无反应。

1973年，这种诊断性组合被称之为X综合征，它通常用于描述具有心绞痛样疼痛及正常心包脏层冠状动脉这种共同特性的患者，但该名称也用于对确实存在异质性的患者的分类。该名称的继续使用是不合适的，并且不鼓励，主要是因为还有一种代谢性X综合征，以胰岛素抵抗、高胰岛素血症和糖尿病为特征，与血脂异常、高血压和腹型肥胖相关联（见第78章）。使用一种更为特异的名称如冠状动脉造影正常的心绞痛更好一些。

参考文献（略）

见本书所附光盘



第 58 章　冠状动脉旁路移植手术

Bruce W. Lytle

（王　睿　陈　鑫　译　孙静平　校）

一、冠脉旁路移植患者人群的演变 / 1390
二、冠脉旁路移植的手术方法和相关风险 / 1391
（一）标准手术方法 / 1391
（二）不同的手术路径 / 1391
三、院内死亡率 / 1392
四、院内并发症 / 1393
（一）围手术期心肌梗死 / 1393
（二）中枢神经系统并发症 / 1394
（三）切口并发症 / 1394
（四）冠脉旁路移植术后长期的临床疗效 / 1394
五、再次冠脉旁路移植 / 1395
六、有关冠脉旁路移植术的对比研究 / 1396
（一）手术和药物治疗的比较 / 1396
（二）冠脉旁路移植手术和 PCT 的疗效比较 / 1397
七、冠脉旁路移植手术的适应证 / 1399
（一）预后 / 1399
（二）症状的缓解 / 1399
八、激光心肌血管重建术 / 1399

1967 年 Sones 研究小组始创了冠状动脉旁路移植手术（coronary artery bypass grafting，CABG），目前它已经成为治疗冠状动脉粥样硬化的一个常规方法。1967 年，克里夫兰的心血管外科专家们经过共同努力，提出了如下理论：冠状动脉粥样硬化性心脏病（coronary artery disease，CAD）患者的临床症状及相关临床事件的发生与冠状动脉造影（coronary angiography，CAG）所提示的冠脉狭窄程度密切相关，如果这些病变部位通过旁路移植手术得到有效治疗，临床症状将得到明显缓解，相关的临床事件也会大为减少。实践证明他们的理论是正确的，同时也证实了粥样硬化是一个不断发展的疾病过程。

有效的冠状动脉旁路移植手术能显著缓解心绞痛症状，早期的随机研究提示它能够延长部分严重 CAD 患者的平均寿命。冠状动脉粥样硬化性心脏病已成为西方国家过早死亡最常见的原因。随着 CAD 解剖学层次上的治疗手段的问世，从事旁路手术的医师和医疗机构的水平迅速发展。与此同时，经皮冠状动脉介入的临床研究和治疗也相继出现，经皮冠脉治疗（percutaneous therapy，PCT）显示了良好的疗效。另外，CAD 的药物治疗，在最近 10 年来也有了相当迅速的进展。目前，这些治疗手段仍在不断的发展，因此医生往往很难选择出最佳治疗方案。

冠状动脉旁路移植和结果：早期冠状动脉旁路移植手术，几乎都是通过倒置的大隐静脉（saphenous vein grafts，SVG）连接主动脉和冠状动脉完成的。（图 58-1A）。术后第一年 SVG 的通畅率为 80%～90%，并且受到诸多因素的影响：手术技巧、性别（男＞女）、冠脉内径大小（粗＞细）和被移植的冠状动脉[前降支（left anterior de-

scending,LAD)＞回旋支和右冠系统],但不受冠脉危险因素的影响。然而,系列 CAG 研究发现,手术 6～11 年以后,SVG 的迟发性再狭窄以每年 2%～5%的显著速度进展。克里夫兰的临床研究发现,5 年内运用 SVGs 作为移植物的冠脉旁路手术,术后 6～12 年 CAG 提示仍保持通畅的 SVG 只占 55%(图 58-2 A),而移植物后期的狭窄和患者的某些危险因素如糖尿病、高血脂有关,而与所连接的靶血管的种类无关。

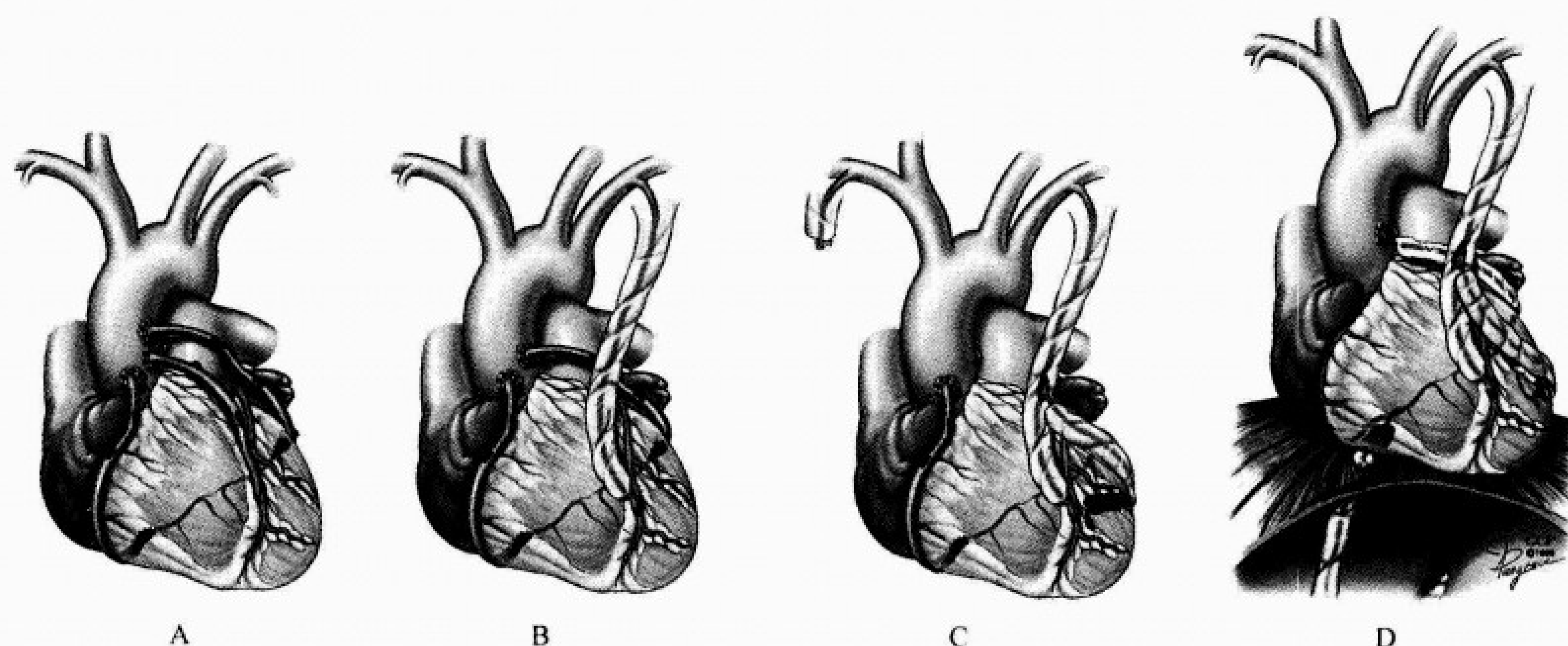


图 58-1　CABG 几种连接术式

A. 早期的 CABG 几乎都是通过 SVG 连接主动脉和冠状动脉。B. LITA-LAD 吻合联合其他静脉移植物已经成为标准术式。C. 双侧的 ITA 可以组成多种移植方式。这里的 RITA 近端是吻合在 LITA-LAD 桥上,远端吻合到回旋支,另一支为 SVG-RCA。D. 全动脉化 CABG 的实现:LITA-LAD;游离的桡动脉近端吻合在 LITA,远端吻合到对角支,游离的 RITA 连接主动脉和回旋支;原位胃网膜右动脉吻合至 RCA

SVG 后期的损耗在很大程度上和血管桥本身的生理改变有关,如内膜的纤维组织增生和粥样硬化。几乎所有的 SVG 在术后几个月内均会出现内膜增生,这种内膜细胞的增生增殖通常呈同心圆状,分布于整个移植的血管,随着时间的推移,细胞越来越少,纤维组织越来越多。内膜的增生可引起管腔狭窄和堵塞,但一般并不常见。

移植静脉的粥样硬化(vein graft atherosclerosis,VGA)是以内膜增生的部位发生脂质浸润为特征,不同于冠脉粥样硬化演变的分布特征。

冠脉粥样硬化病灶通常呈偏心状间断分布,彼此邻近,并且有纤维帽覆盖。而移植静脉的粥样硬化病变呈环形连续分布,没有荚膜,质脆易碎。随着时间的推移,早期的环形病变将逐渐演变成偏心的病灶并形成严重狭窄(图 58-3)。VGA 是一种危险的病变。由于粥样斑块质脆易碎没有荚膜,其碎片易发生自发性脱落并形成栓塞。在经皮冠脉治疗和再次手术的操作过程中,斑块脱落栓塞亦是一个主要的危险因素。VGA 在术后 2～3 年内通常不易被察觉,在术后 5 年内,静脉桥一般不会发生严重的损害。然而,手术 5 年以后,由于 VGA 的演变,静脉桥的狭窄逐渐加重,各种临床事件的发生率将大大增加。

凭借对 SVG 早期病变理论理解的不断加深,学者们在提高通畅率的领域中取得了巨大进步。首先,围手术期血小板抑制药的使用,有效地降低了 SVG 术后 1 年的再狭窄率,SVG 术后 1 年的通畅率达 90%左右;其次,低脂饮食,包括羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制药或他汀类药物,已被证实能有效降低术后 5～15 年 VGA 的发生率;在另一 CABG 术后 5 年的随访研究中也证实了这些能够降低死亡率和非致死性心肌梗死(简称心梗)的发生率。尽管静脉移植物不够完美,但是 SVGs 的疗效还是很理想的,许多患者术后15 年仍有 50%左右的 SVG 桥保持通畅。

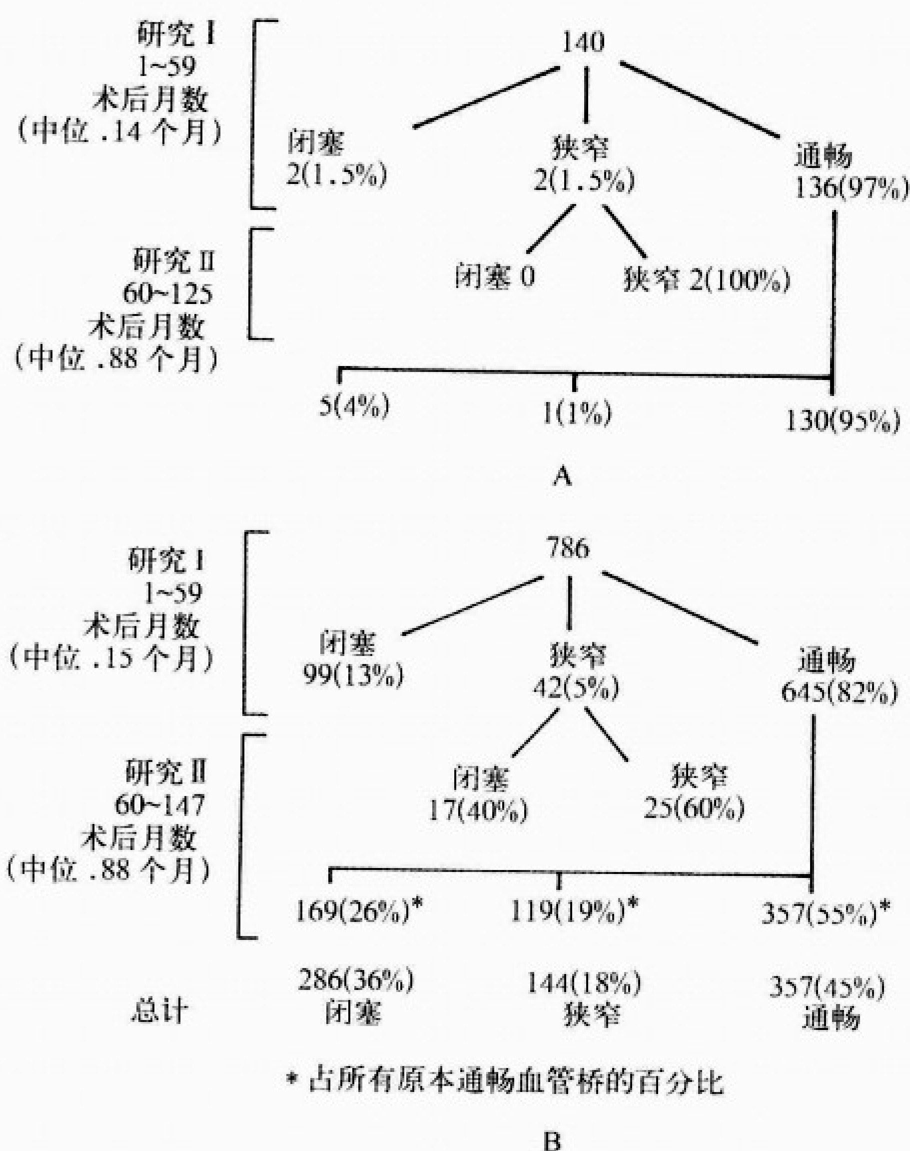


图 58-2 ITA 桥和 SVG 桥术后序贯造影资料

A. ITA 桥术后序贯造影资料(上图)。没有星号标记的代表全部的血管桥(140)。有任何狭窄表现的均被列入狭窄组。B. 连接主动脉和冠状动脉的 SVG 桥术后序贯造影资料(下图)。有任何狭窄表现的均被列入狭窄组。没有用星号标记的代表全部的血管桥(786),用星号标记的代表占原本通畅血管桥的百分比。

胸廓内动脉移植(ITA):自 CABG 手术问世时,就有为数不多的几个心脏中心在选用胸内动脉作为移植血管,通常是移植到 LAD。ITA 桥早期的通畅率优于静脉桥,但更重要的是,ITA 桥的损耗率相当低(图 58-2B)。早期 ITA 桥的闭塞通常与吻合不当有关,现已少见。多中心冠脉血管重建调查研究(Bypass Angioplasty Revascularization Investigation,BARI)的一份回顾性血管造影资料显示,术后 1 年 98%的 ITA 桥仍保持通畅(狭窄率<50%)。ITA 桥也会发生粥样硬化,尤其在锁骨下动脉的起始端,但发生率不高,在后期,ITA 桥发生新的粥样硬化的可能性更小。因此,移植到 LAD 的左胸内动脉桥(left ITA,LITA)的 20 年通畅率仍然保持在 90%左右。后期,ITA 桥最常见的失败原因是 当血流通过中度狭窄的冠脉时,自身冠脉产生血流竞争效应。这时的 ITA 桥往往呈弥漫性狭窄或呈"串样征"改变。众所周知,随着时间的推移,自身冠脉的狭窄变得严重时,原本闭锁的胸内动脉桥将会扩大,但是,这是一个不可预见的现象。

LITA-LAD 的成功移植带动了右侧胸内动脉(right ITA,RITA)的应用,后者通常是和 LITA 同时使用(双侧胸内动脉移植)。RITA 可被用作原位或"游离"移植,近段可吻合在 LITA(图 58-1C)或主动脉(图 58-1D)上。Dion 等对 135 名接受带蒂胸内动脉 -左旋支(ITA-LCX)的患者,进行 13 个月的随访,结果提示 95%的桥是通畅的。其中,吻合到 LAD 和对角支系统的

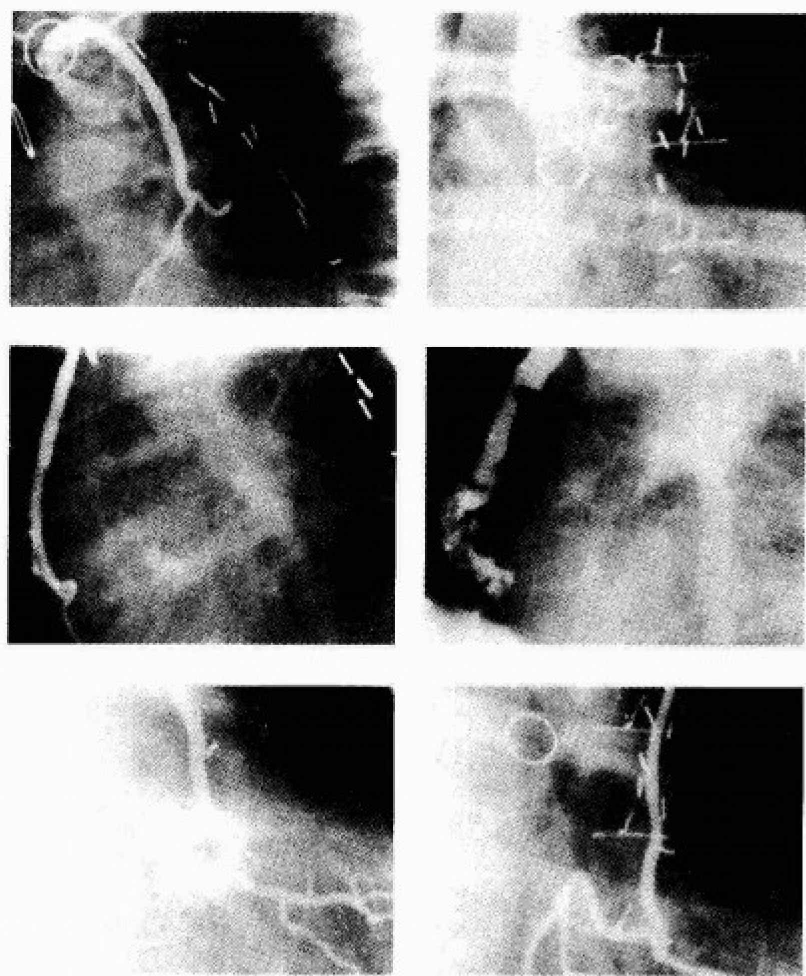


图 58-3 术后 1 年、7 年的 CAG 显示

术后 1 年的 CAG 显示(左):静脉吻合至 LAD 和 RCA,ITA 至回旋支。7 年后(右):吻合至 LAD 的静脉桥已闭塞,至 RCA 的桥显示出静脉桥所特有的弥漫不规则的狭窄,ITA 没有变化

ITA 桥的通畅率最高,长期随访 ITA 吻合至回旋支系统,同样有良好的临床结果。ITA 吻合到右冠脉(right coronary artery,RCA)系统相对少见,有关术后通畅率的回顾性研究亦罕见,但 ITA-RCA 保持长期通畅率是有可能的。研究显示,游离 ITA 桥比带蒂 ITA 者通畅率要低,但它们通常均能保持 20 年的通畅率,很少会发生粥样硬化病变。

双侧 ITA 结合其他动脉移植物的应用,极大的提高了血管重建的能力,正如 RITA-LITA(图 58-4)。这种策略使得游离的 ITA 得到更有效的使用,尽管还没有长期的随访资料,但短期研究显示其 1 年通畅率高达 91%~95%。对于有经验的外科医师,ITA 除了吻合到 LAD,还可以吻合到回旋和右冠系统,这样通过两根 ITA,就可以达到完全血管重建的目标。

胸内动脉桥的临床疗效:左胸内动脉-左前降

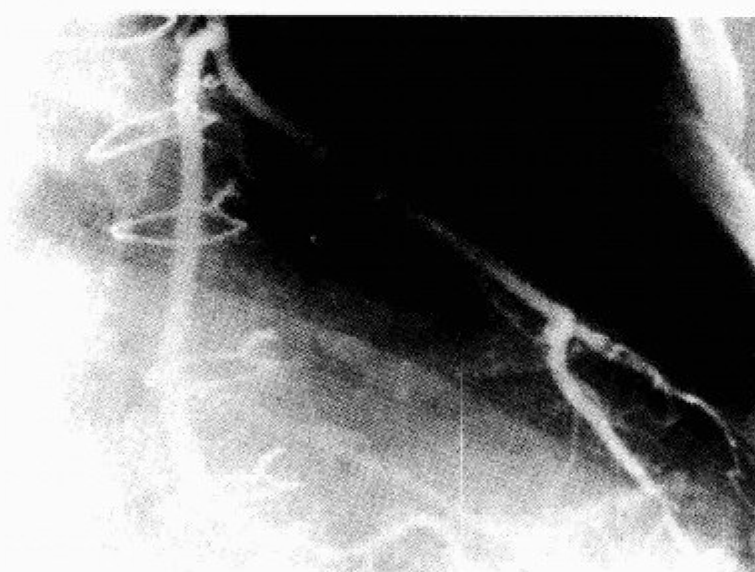


图 58-4 双侧胸内动脉桥显示出很好的早期通畅率

这里 LITA 桥供应对角支和 LAD 的血供,RITA 供应回旋支

支(LITA-LAD)的吻合能保持持久的高通畅率,这对提高 CABG 的临床疗效起到了重要的作用。Loop 等人的大型临床研究结果显示,经过 10 年的随访,接受 LITA-LAD 吻合的患者(无论有无合并 SVGs-Cx 和 SVGs-RCA 的吻合)较仅用静脉移植的患者有着更高的生存率、更低的再手术率和心脏事件发生率。此结论适用于单支、两支和多支冠脉病变的患者。继 1986 年此研究公布以来,LITA-LAD 吻合已经成为冠脉重建手术的一个基本组成部分(图 58-1B)。冠状动脉手术学(Coronary Artery Surgery Study,CASS)中的数据表明该桥的优势可以一直持续到术后 20 年,克里夫兰临床基地的资料显示,ITA 桥可以保持 20 年以上的通畅率(图 58-5)。

如果一根 ITA 桥疗效令人满意,那么两根能否有更好的疗效?双侧 ITA 没有得到广泛应用的原因在于:它提高了手术的复杂性,增加糖尿病患者胸骨感染率,况且 LITA-LAD 结合其他静脉桥的运用所带来的 10 年临床疗效已经相当满意,这样双侧 ITA 的优势就很难体现。然而,目前已有研究报道,双侧 ITA 有其自身优势,尤其在术后 10~20 年。我们回顾分析了一组非随机对照研究的 12 年随访资料,结果显示双侧 ITA 桥较单侧能够提高生存率并降低再手术率(图 58-6)。

动脉移植血管的选择:胃网膜右动脉(gastroepiploic artery,GEA)作为原位血管移植已经

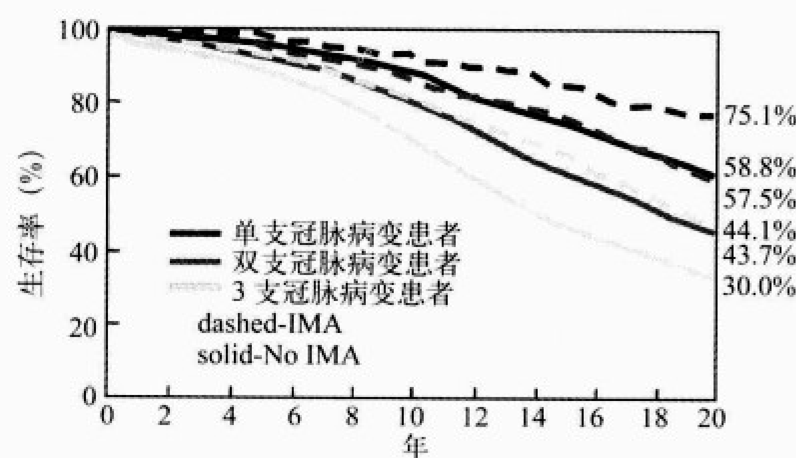


图 58-5 1971—1974 年，克里夫兰心脏研究中心冠脉旁路移植患者的 20 年随访资料

显示接受乳内动脉（IMA）桥患者的生存率高于仅用静脉桥患者。这种差距在 10 年后更为明显。LITA-LAD 吻合是迄今治疗 CAD 最有效的桥，血管通畅时间最长的解剖学治疗术式

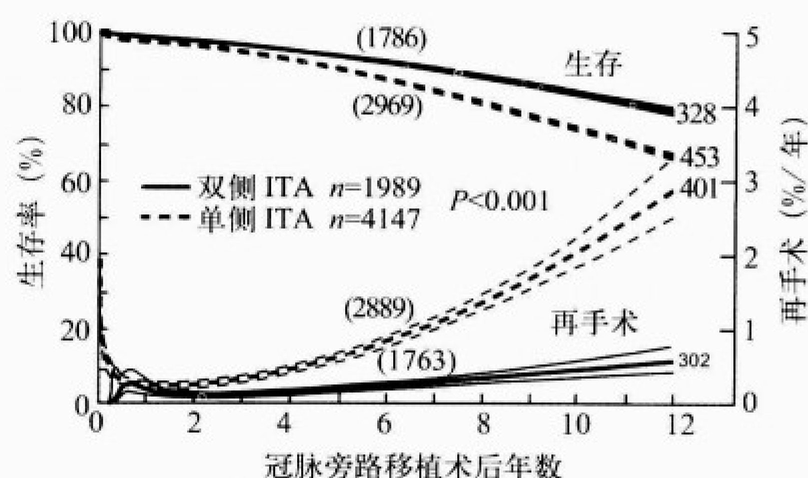


图 58-6 无论是否合并静脉桥的运用，双侧 ITA（BITA）和单侧 ITA（SITA）在术后生存率和再手术率方面的比较

得到了成功应用，尤其是将其移植到右冠系统（图 58-1D）。Suma 报道 685 名接受 GEA 移植的患者中，1 年后，644 名（94%）GEA 桥仍保持通畅，再从中选择 54 名患者进行 5～10 年的随访，结果 43 支桥继续保持通畅。对于狭窄较轻的冠脉，GEA 容易受到竞争血流的影响，并且易痉挛，所以大多术者术中会使用血管扩张剂。由于难度较大，GEA 桥并没有得到广泛的使用。

腹壁下动脉（inferior epigastric artery，IEA）也可用作为桥血管，1 年的通畅率为 90%，Buche 等对 29 名移植 IEA 血管桥的患者进行随访，25 个月后，25 名患者的血管桥仍保持通畅。IEA 作为复合动脉桥的选择之一，有其自身的价值，但缺点是长度相对较短。

桡动脉是除 ITA 外，目前最为常用的动脉血管桥材料，在一定程度上其长度甚至超过了 ITA，它容易离取，血管内径合适。有文献报道其 5 年的通畅率在 80%～85%，已有更长时间仍保持通畅的报告。相比其他动脉桥，桡动脉更容易引起血流竞争。尽管桡动脉没有 ITA 的诸多优势，但是如果其远期抗粥样硬化的能力得到证实，它将肯定优于静脉桥。

全动脉血管重建确实是一个很吸引人的概念，但其临床意义还不清楚。某些特定的病例，仅通过 ITA 就可以达到全动脉血管重建，然而更多时候，我们还需要借助于其他的动脉血管桥（图 58-1D）。Bergsma 等报道了一组 256 名患 3 支血管病变患者接受全动脉血管重建治疗的资料，所有患者均采用 2 支 ITA 桥和 1 支 GEA 桥。术后，低危患者的生存率和心绞痛再发率（86%的患者 51 个月内无心绞痛发作）均非常满意。如果桡动脉被证实可以抗粥样硬化，全动脉血管重建的设想就更易实现。

一、冠脉旁路移植患者人群的演变

早年，冠脉旁路移植患者相对年轻，病变局限，心功能较好，并发症少。如今搭桥患者则趋于老龄化，冠脉病变广泛，许多合并左主干病变，合并糖尿病患者的也越来越多。表 58-1 显示克里夫兰在 1967—2002 年，初次接受冠脉旁路移植患者术前指标的变化。表 58-2 列出美国胸外科协会（Society of Thoracic Surgeons，STS）数据库中，1980、1990 和 2001 旁路移植患者的资料。冠脉旁路移植人群演变的原因是多方面的，如技术的提高和经验的积累使得复杂高危的手术得以开展；随机研究证实合并左主干、严重多支病变和心功能低下的患者更适合手术；美国人口的老龄化，人均寿命的提高；20 世纪 80 年代早期，随着经皮冠脉成形术的问世，使冠脉局部病变患者的治疗有了更多的选择，一部分手术人群转而接受了保守治疗。

表 58-1 每年前1 000例初次接受单纯冠脉旁路移植患者的术前临床资料(克里夫兰临床基地)

临床参数	1967—1970	1976	1982	1988	1994	1999	2002
年龄(岁,中位数)	50	55	59	64	64	66	67
男性比例(%)	85	89	84	78	75	73	71
糖尿病(%)	7	6	9	19	24	32	33
年龄≥70岁(%)	0.2	3	10	26	28	36	39
单支病变[a](%)	56	15	8	3	9	10	10
2支病变[a](%)	31	28	25	19	29	27	20
3支病变[a](%)	13	57	67	78	60	62	68
左主干狭窄≥5%)	9	12	13	16	19	23	24
左心室不协调(%)	41	45	55	57	48	45	47

[a]这里的单支、2支和3支指的是3支主要冠脉中狭窄超过50%的病变支数(前降支、回旋支和右冠)

表 58-2 美国胸外科协会(STS)记载的1980、1990和2001年患者术前资料的对比

临床参数	1980	1990	2001	*P*值
年龄(岁)	58.5±9.11	64.1±10.2	65	<0.001
射血分数	0.62±0.15	0.51±0.14	51	<0.001
女性	17.04	26.98	29	<0.005
糖尿病	11.73	22.8	34	<0.005
术前心梗史<21d	0.34	12.47	25.7	<0.005
心源性休克	0.51	1.61	1.7	<0.01
不稳定心绞痛	28.51	47.84	50.9	<0.005
左主干病变	6.93	11.7	24	<0.005
再次手术	1.88	7.01	9.9	<0.005
非择期手术	4.11	18.22	45.0	<0.005

二、冠脉旁路移植的手术方法和相关风险

(一)标准手术方法

大多冠脉旁路移植的手术采用胸骨正中切口和在体外循环下完成。常规阻断主动脉,使用冷钾停搏液(主动脉根部顺行灌注或经冠状静脉窦逆行灌注),以达到一个静止的手术野和良好的心肌保护。随着高效的心脏停搏技术的发展,围手术期的心肌损伤逐步下降,手术的复杂程度不断提高。如今,标准的血管重建手术大多借助于单支ITA桥(占2001年STS数据库中82%),并配合静脉桥的应用。有些中心ITA桥的使用率更高,并未广泛开展,美国胸外科协会数据库中记载,2001年双侧ITA的使用率仅为3.7%。

(二)不同的手术路径

上述手术方法提供了有效的血管重建术并已广泛应用。然而,为了减少围手术期并发症的发生率和病死率,人们设计出新的冠脉旁路移植技术,其中包括小切口的应用(微创手术)和不用体外循环的冠脉旁路移植(OPCAB)(无体外循环,心脏不停跳)。患者可选择何种切口,小切口降低了大切口相关的并发症,使患者可以尽早恢复日常生活。不用体外循环避免了体外循环相关的并发症。图58-7显示左侧开胸小切口离取LITA,在心脏不停跳的情况下将之移植到LAD,即MIDCAB手术。胸腔镜辅助下离取ITA还需要增加一个前侧的开胸切口,因此又出现了仅通过一个小的胸壁开孔即可成功离取ITA的机器人技术。绝大部分MIDCAB手术仅行LITA-LAD吻合,它的血管重建程度是相当有限的。为了达到更高程度的血管重建,有些中心将微创LITA-LAD和经皮冠脉支架植入术结合起来,即所谓的

“杂交”手术。有些学者认为这种“杂交”手术术后早期 CAG 随访结果和临床疗效令人满意，但也有学者持反对意见。另外，包括 ITA 在内，越来越多的动脉桥如 GEA 和桡动脉应用于搭桥手术中。

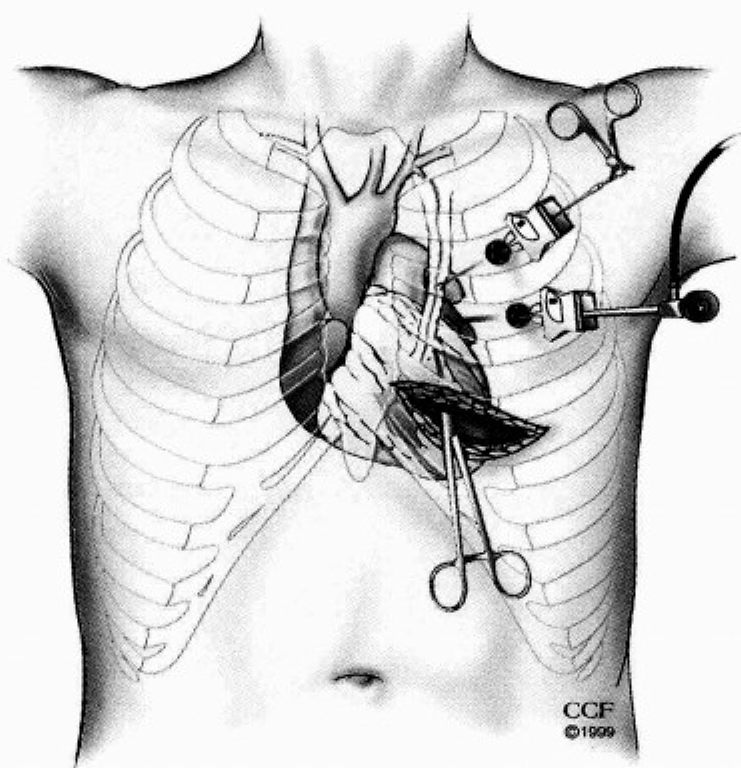


图 58-7 非体外循环下经左前外侧小切口完成有限的冠脉吻合

经皮建立体外循环后则可进行更多的吻合。可以利用胸腔镜辅助游离 LITA

目前最常见的术式是胸骨正中切口非体外循环 CABG。据 2001 年 STS 报道，约 19% 的 CABG 采用所谓的“脱泵”、“不停跳”或“OPCAB”。避免使用体外循环可能有如下优点：减少炎症反应，避免凝血系统的激活、减少心肌缺血、减少导致终末器官衰竭的宏观或微观的栓塞。

目前，大多数外科医师认为，对于那些合并升主动脉粥样硬化、有中枢神经系统疾病史和凝血系统异常的高危患者，OPCAB 确实能降低某些非心源性并发症；而对于一般患者，OPCAB 的优势并不明显。研究显示，OPCAB 较体外循环 CABG(CPBCAB)在减少输血量和重症监护病房(ICU)时间方面有着明显的优势。另有一些个案报道 OPCAB 有其他的优势，但研究结果尚未达成一致，临床疗效并无显著性差异。

与 CPBCAB 相比，OPCAB 的主要缺点是在血管重建的程度和有效性方面可能存在不足。早期，OPCAB 存在一个学习曲线，但随着术者操作技术的提高，OPCAB 和 CPBCAB 之间的差异会越来越小。心脏固定技术(图 58-8)的提高使得冠脉吻合更为一致，早期的冠脉造影显示 OPCAB 的通畅率满意。目前，对于存在钙化或心肌内的冠脉，需要多支血管桥的弥漫性小血管病变、需要再次搭桥的静脉桥粥样硬化，严重心肌肥厚和应用复合 ITA 桥并期望达到完全血管重建等情况下，OPCAB 的开展仍然较为困难。

各种冠脉旁路移植手术的最终目标是在微创脱泵下运用 ITA 桥对多支冠脉进行血运重建。对于少数特定病例，借助于机器人技术已经可以实现。此手术要求有相应的机械吻合设备和血管桥，操作技术要求准确有效。

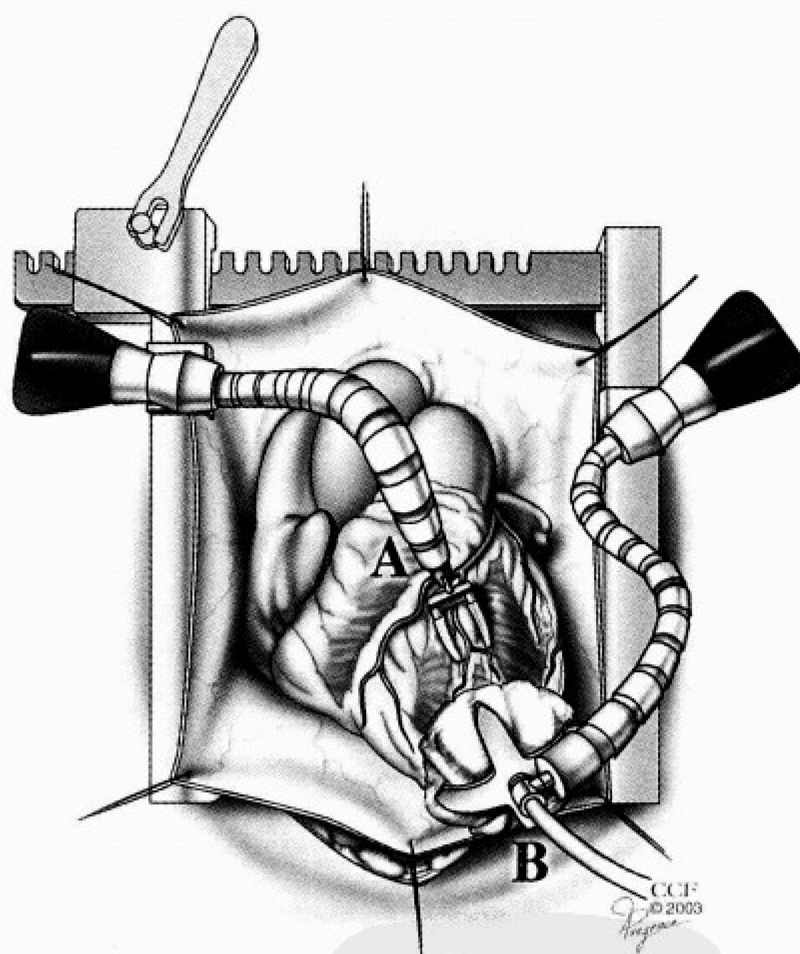


图 58-8 心肌固定器的应用可以对多支冠脉在非体外循环下进行血运重建

三、院内死亡率

初次旁路移植术的院内总体死亡率是 1%～4%。1999—2001 年，STS 数据库中，全国范围的资料显示院内死亡率为 2.69%～2.37%，纽约州立登记局(对公众事件强制登记机构)记载的

1998－2000年间的院内死亡率为2.15%～2.32%。据某心脏中心报道，其择期手术的院内死亡率为1%甚至更低。总体死亡率在一定程度上和患者相关危险因素有关。对20世纪90年代早中期的大宗病例的回顾研究，得出7个院内死亡率相关参数，分别是急症手术、年龄、心脏手术史、性别、左心室射血分数、LAD狭窄率和>70%狭窄的冠脉支数，前三者相关性最大。对于这些核心参数，另有以下13个变量有一定的预测性：

同期行PTCA、术前1周内心梗史、、室性心律失常、充血性心衰（congestive heartfailure，CHF）、二尖瓣反流、糖尿病、中枢神经系统疾病、外周血管疾病、慢性阻塞性肺气肿（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）和血清酶谱升高。

伴有下列综合征的患者，如稳定型心绞痛、伴有心电图改变的不稳定型心绞痛、近期心内膜下心梗、近期有Q波的心梗、心源性休克等情况，常伴有严重的心肌缺血和左心室功能下降，手术风险大大增加。尽管现代心肌保护法已经削弱了不稳定心绞痛对手术的影响，但对于心梗后心肌缺血和休克的患者，手术风险仍很大，而且该风险与梗死和手术时间间隔成反比。因此，对于心梗后的患者，常规疗法是先用药物控制急性心肌缺血，再进行择期手术。

患者、医师或心脏中心相关变量和患者的预后存在一定联系，对这些联系加以回顾性的研究，有助于对将来患者的预后作出准确判断，且这种判断方法已被广泛采用。无论对于内科还是外科医生，风险分类方法对治疗方案的选择和临床疗效或对并发症的评估都有一定的指导作用。然而，风险分类方法并不完美，尤其是当这些数据来自多中心时，因为：①不同的心脏中心采用不同的变量测量方法；②只有测量和记录了的变量才能用来分析，一些变数，如冠脉远端病变的弥漫性，是难以界定和量化的；③有些变量并不是所有手术患者都要测量的，比如：超声心动图并没有在所有的心脏中心常规开展；升主动脉的动脉硬化的证实是不一致的；④对于一个可以预计风险的变量，它必须有一定的发生率，而一些发生率较低的，如肝硬化、先天性凝血功能障碍、严重鱼精蛋白过敏、有纵隔放疗史，这些因素对手术结果都会产生重大影响。

开展CABG心脏中心医疗条件对临床疗效有一定影响。从医疗保险数据中可以看出，手术量较大的中心，手术风险相对较低，而这和病例的选择并没有关系。研究还表明，有资质开展心脏手术和（或）有资质对外公布临床结果的州，其CABG手术风险率相对较低。而这些州的数据结果是否基于治疗技术的提高或病例选择的优化尚不清楚。如何选择病例，意义重大，如排除了高危患者，研究结果将发生很大改变，在一些临床疗效考查频繁的地区，确实存在一些高危患者被拒绝手术。当然，并不是每个医疗机构都必须开展所有手术，在某些指定的心脏中心开展高危手术可能是有利的。医疗商业化的大环境要求最大限度的降低手术并发症，但即便如此，我们也不能拒绝挽救生命的高危手术。

识别高危患者相关特征的同时也就识别了低危患者。例如1995－1998年STS数据库中记载了25 776名初次接受冠脉旁路移植的患者，他们的左心室射血分数在50%以上、没有外周血管疾病、颈部疾病、肾衰竭，心梗史或主动脉内球囊反搏史。这些低危患者中只有98例死亡，占0.38%（Edwards FH载自STS数据库，个人交流，1999）。

四、院内并发症

（一）围手术期心肌梗死

心脏停搏技术的应用提高了心肌保护效果。心脏停搏液通常是高钾溶液，在主动脉阻断后，自主动脉根部注入用以停搏心脏并减少其能量代谢。在此基础上，停搏液不断改进，如加入血液的含血停搏液、加入代谢基质的停搏液以及温血停搏液，灌注方法也可采用经冠状静脉窦逆行灌注冠状静脉系统。由于围手术期心梗率较低，这样就很难在不同的治疗方法中判断优劣。例如比较初次手术温血停搏液组和常规的冷晶体停搏液、两组心梗率（1.4% vs 0.8%）、IABP的使用率（1.4% vs 2.0%）和死亡率（1.0% vs 1.6%）均没有显著差异。对于因PTCA失败或是不稳定心绞痛的急性心肌缺血者，含血停搏液有着明显的优势。对于急性冠脉缺血或是主动脉瓣关闭不全的病例以及再次手术的病例，经冠状静脉窦逆行

灌注可以提供更好的心肌保护。

由心脏停搏液所造成的代谢环境可以提供足够的心肌保护，因此，围手术期严重心梗的发生通常是和解剖因素、急性冠脉堵塞、移植血管失败、不完全血管重建或粥样斑块栓塞有关。一些关于OPCAB和CPBCAB的对比研究提示，OPCAB术后释放更少的心肌酶，然而，这两者是否存在显著差异至今还不清楚，术后心梗的局部病灶也没显示出差异。

（二）中枢神经系统并发症

冠脉旁路移植术后中枢神经系统并发症包括局灶梗死（Ⅰ型）和弥漫性脑病（Ⅱ型）。Roach等研究报道，CPBCAB术后中枢神经系统相关并发症发生率为6.1%，其中Ⅰ型3.1%，Ⅱ型3.0%。颈动脉或颅内血管病变、心室心房内血栓或术后房颤所形成的血栓、主动脉粥样硬化等都可能成为局灶梗死的诱因。主动脉硬化时，有多种方法可以降低脑梗死的发生率，如选择不同部位动脉插管、一次主动脉阻断、停循环主动脉置换以及选择OPCAB。两组非随机研究显示OPCAB较CPBCAB的脑梗死发生率更低，另一组低危病例随机试验研究显示两者的中枢神经并发症无差异。为了有效避免中枢神经系统并发症，OPCAB手术尽可能减少对主动脉的操作，可仅借助于ITA血管桥或特殊的主动脉吻合器来完成。

至今，对OPCAB和CPBCAB术后发生的认知障碍程度的鉴定还有待解决。认知障碍，特别是晚期的出院后认知障碍，常出现于搭桥术后，但可能随着时间的推移会逐步改善。一随机对OPCAB和CPBCAB的比较研究显示，术后1年，认知障碍两者无差异。体外循环中的气体和碎片会造成微栓，但随着现代氧合器和过滤器的发展，微栓栓塞的概率越来越小，造成的后果也越来越轻。

颈动脉狭窄，无论有无症状，都增加搭桥患者近期及远期脑梗死的风险。现已有多种选择可供参考：先行颈动脉内膜剥脱或内膜支架成形术，再行冠脉旁路移植手术的分期手术较为安全，但这仅适用于极少数稳定心绞痛患者；患有严重颈动脉病变的患者，若先行旁路移植手术，则会有较高脑梗死发生率，双侧颈动脉狭窄者发生率更高；部分医师选择同期行颈动脉内膜剥脱术和冠脉旁路移植术，但其总体风险要高于分期手术。

（三）切口并发症

胸骨深部切口并发症后果比较严重，其发生率根据病例的不同而异，为0.5%～4%。肥胖和糖尿病患者易发，但是通过静脉给予胰岛素对血糖进行严格控制后，其发生率显著降低。所有的研究均提示单侧ITA的离取不会增加切口并发症，但是有些学者提出双侧ITA的离取会增加切口并发症，尤其对于糖尿病患者。骨骼化ITA较带蒂ITA可以保留更多的胸骨侧支循环，减少ITA离取后的不良反应。

（四）冠脉旁路移植术后长期的临床疗效

冠脉旁路移植术后远期生存率和下列因素有关：手术时患者心功能状况、手术本身、粥样硬化进程、其他并发症和非心源性死亡。近期一项对CASS记载的8 221名患者的随访资料研究显示，术后1、5、10、15年和18年患者的生存率分别是96%、90%、74%、56%和45%。这组数据低于美国的依据年龄-性别划分的一组数据中得出的生存率，同样，也低于接受ITA血管桥患者的生存率（见图58-6）。

患者自身相关因素对总体手术生存率有着很大的影响，随访时间越长，这些因素的影响就越大。年龄是一个决定性的预后因素。然而，老年患者尽管其生存率相对年轻人较短，但实际上他们的生存率要明显高于同龄非手术组，这种影响于60岁左右时开始显示。

据以往记载，左心室功能、左主干病变、LAD近端狭窄和严重冠脉病变支数，无论采取何种治疗方法，都是降低远期生存率的心源性因素。CAD患者药物治疗的疗效同样受到以上因素的严重影响，而手术从某种程度上可以部分或全部抵消以上不利因素的作用。我们的研究显示，LAD近端狭窄对远期生存率没有影响，左主干病变和冠脉病变支数对结果有轻度影响。还没有一项长期研究能得出左心室功能低下可以完全否定手术对生存率的影响。

以往的研究显示，粥样硬化相关危险因素，特别是吸烟、高脂血症、高血压和糖尿病，将会影响生存率。术后戒烟的患者和非吸烟患者的预后是相同的。目前有证据显示，术后应用抗粥样硬化抑制药可以抑制血管桥和冠脉本身粥样硬化的进展，同时可以降低患者远期心脏事件的发生率，甚

至对于非高脂血症的患者也同样有效。需要接受治疗的严重糖尿病患者,其远期生存率较低。

手术相关的因素同样影响预后,正如前面所描述的,LITA-LAD 和双 ITA 的应用显著提高了患者远期生存率。随着 PTCA 和小切口微创手术的盛行,越来越多的不完全血管重建治疗大大降低了远期生存率,其实这些很多都可以通过标准的旁路移植手术加以避免。“不完全血管重建”有很多种定义,很难将一个外科策略上的“不完全血管重建”概念和一个仅用来区分有无冠脉粥样硬化标志的“不完全血管重建”加以区分。对克里夫兰临床医院的数据进行回顾性多变量分析后得出,“不完全血管重建”是晚期死亡的一个危险因素,这一点同样被 Weintraub 等所认同。Bell 等对 CASS 登记的数据进行研究得出,即使只经过 5 年的随访,“不完全血管重建”对左心室功能低下的冠脉旁路移植患者的生存率就已产生很大影响。

五、再次冠脉旁路移植

粥样硬化是一个不断演变的过程,部分患者由于移植血管桥出现问题和(或)自身冠脉不断的粥样演变,需要接受再次冠脉旁路移植手术。20 世纪 70 年代旁路移植的患者,据统计 5、10 年和 12 年后累计分别有 2.7%、11.4%和 17.3%的患者需要再次搭桥。年轻、左心室功能正常、单支或 2 支血管病变、症状严重、不完全的血管重建,没有使用 ITA 等均增加了再次手术的可能性。20 世纪 80 年代早期,二次手术震惊了整个外科界。由于 ITA 桥的应用、危险因素的良好控制、初次手术患者的年龄增长,以及经皮冠脉成形术的应用都降低了再次冠脉旁路移植手术率。然而,经常性发作的心肌缺血综合征,使得一部分患者必须接受第二次手术,因此,冠脉外科医师面临着前所未有的巨大挑战。

再次手术和初次手术患者的情况并不相同。典型的二次手术病例是那些曾患有 3 支血管病变,且旁路移植已超过 10 年的患者。比起初次旁路移植患者,他们在粥样硬化的严重程度以及左主干病变、冠脉远端病变、左心室功能低下方面的比例明显上升。他们常常有一个特点,心肌的血供是来自 ITA 桥(容易遭损伤),或者是可能导致冠脉血栓栓塞的已经粥样硬化的静脉桥。

帮助确定二次手术适应证定义的资料很少,尤其对症状不十分严重的患者。因为再次手术时,患者因血管桥病变所导致的心肌损害,不同于初次冠脉自身病变所导致的损害。忽略了初次手术的存在而对患者进行随机归纳研究显然是不恰当的。我们对两组冠脉旁路移植术后再发心肌缺血综合征的患者进行回顾性非随机对照研究发现,静脉桥粥样硬化所导致的晚期(5 年)狭窄比冠脉本身狭窄要严重的多。

例如,术后 5 年的患者,移植到 LAD 的静脉桥发生 50%的狭窄,其 2～5 年的生存率为50%～70%;而 LAD 自身有 50%的狭窄,术后 2～5 年的生存率为 97%～70%。比较初次手术患者和因静脉桥狭窄再次手术的患者,发现静脉桥尤其是移植到 LAD 的静脉桥发生晚期(5 年)狭窄患者的生存较高(图 58-9)。移植到 LAD 的血管桥发生 50%狭窄时,手术疗效较好,即使只有 20%～50%的狭窄,5 年的随访显示其生存率同样令人满意。若其他血管桥(非 LAD 桥)发生晚期狭窄,手术也可以提高生存率。当静脉桥发生早期狭窄,远期随访显示再次手术可以缓解相关临床症状,但并不能提高他们的远期生存率。

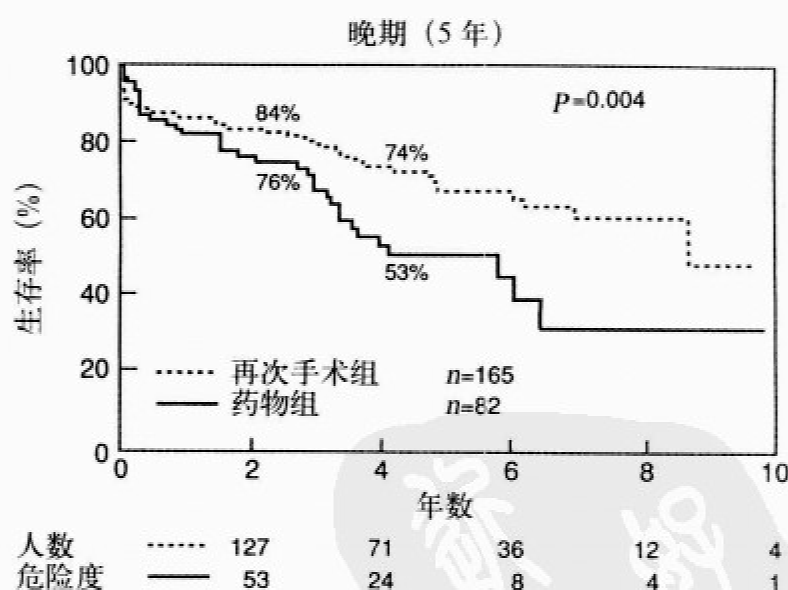


图 58-9 静脉桥—LAD 发生晚期(≥5 年)狭窄的患者,其再次手术疗效优于药物治疗

所有大宗病例研究均显示二次手术的院内风险率明显高于初次手术。据 STS 全国数据库统计,1980－1990 年再次旁路移植手术的总体风险率为 7.14%,1988－2001 年为 7.2%～4.7%。

克里夫兰医院1967－1991年的二次手术风险率为3%～4%，而1991年至今为2%。

再次手术风险的升高在很大程度上与围手术期心梗有关。移植血管的失败、静脉桥和主动脉粥样血栓栓塞，弥漫性病变或缺少血管桥所致的不完全血管重建。严重冠状粥样病变对外科技术有更高的要求，以上这些部分是二次手术特有的，部分在二次手术中更为常见，他们都是围手术期心梗的危险因素。心脏停搏液逆行灌注在处理二次手术中，静脉桥已发生粥样硬化而ITA桥仍通畅的病例中有其明显优势，但是如何避免围手术期心肌梗死仍是再次手术所面临的重大挑战。

再次手术组中，急症手术的风险明显增加，在不同研究中，“急症”有不同的定义，但失败的教训是一样的。比如，据1997年STS数据库对二次手术的记载：择期手术病死率为5.2%，紧急手术为7.4%，急症手术为13.5%，“补救性”手术为40.7%。左主干病变、高龄、CHF、女性和较多的病变支数均会增加手术风险。

通常，二次手术的长期疗效要较初次手术稍差。Loop等报道了2 429名接受二次手术患者10年的生存率为69%。左心室功能作为一个预后参数对生存率的影响最大。再次手术的血管重建程度比初次手术要低一些，再次术后5～6年，约50%的患者会有不同程度的心绞痛。

六、有关冠脉旁路移植术的对比研究

任何一个有创伤性的治疗手段得到广泛应用的前提条件，就是它的临床疗效必须优于那些创伤更小的治疗手段。从冠脉旁路移植术诞生开始，人们就一直将它和药物及PCT等治疗方法做详细的随机和非随机对比研究。对各种繁多的治疗方法进行随机对照研究试验是非常困难的，如手术治疗与药物治疗或与PCT对比研究。因为这将耗费巨资，且临床数据的收集非常困难，由于内科医师的种种选择不同以及临床疗效存在很多差异，统计时所采用的参考值的范围将会很大。随机试验的优点在于减少了由于患者初次就诊时的治疗方法不同而造成的偏差，但并没有减少因内科医师和患者的不同而造成的偏差，在随机对比研究中，只有CAD患者是符合要求的，而大部分符合的患者却并没有纳入到随机对照研究中。另外，随机对照研究也没有消除再次就诊时治疗方法的不同所造成的偏差。一旦初次就诊的治疗方法确定后，被称作“交换型”，而“交换型”很少是随机事件。非随机对比研究试验的包容性很强，但是不能减少治疗手段的不同所造成的误差。所以对于CAD患者，随机和非随机对比研究均可为患者选择治疗提供有价值的信息。

（一）手术和药物治疗的比较

20世纪70年代，有很多针对慢性心绞痛患者接受旁路移植手术和药物治疗的临床疗效进行的多中心随机研究。其中最有影响力的是美国退役军人管理局对慢性稳定性心绞痛的研究（VA研究）、欧洲冠脉手术研究（ECSS）和冠脉手术研究（CASS）。这些随机研究中的患者最初的治疗是药物或者旁路移植手术，重要的观察指标是死亡率。其中最大的两组研究（ECSS和CASS）删去了症状严重的病例。研究显示手术提高了部分患者的生存率，手术治疗对于那些如不做手术则有极高危险的患者最为有利。少数报道认为，若患者合并严重左主干病变、3支血管病变、左心室功能低下（图58-10），以及2支甚至3支病变合并LAD近端75%以上狭窄的患者，手术可以提高患者的生存率（图58-11）。ECG异常和运动试验阳性可以用来筛选手术患者，进一步提高手术生存率。部分随机研究的结果和上述研究的报道一致，而且显示不论患者的左心室功能如何，只要合并了LAD近端狭窄的3支、2支甚

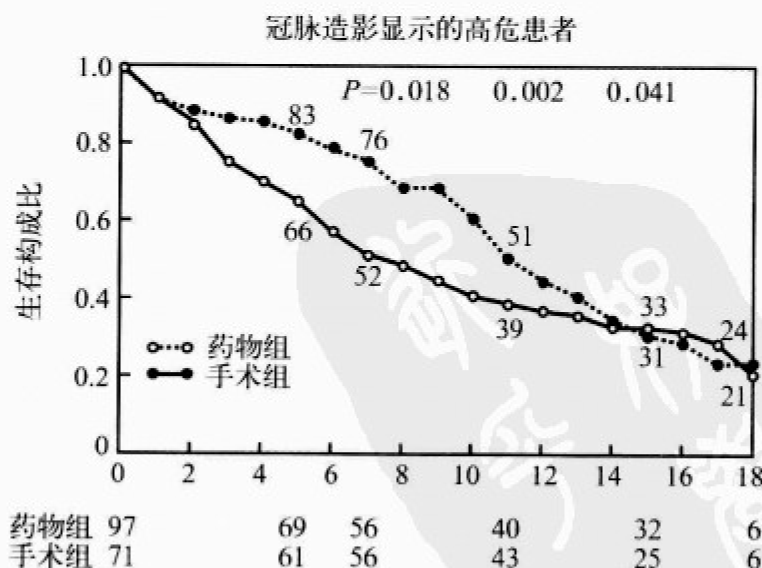


图58-10 在VA研究中，首次冠脉旁路移植和药物治疗的对比研究得出：左心室功能低下以及3支血管病变患者，手术组的生存率较高

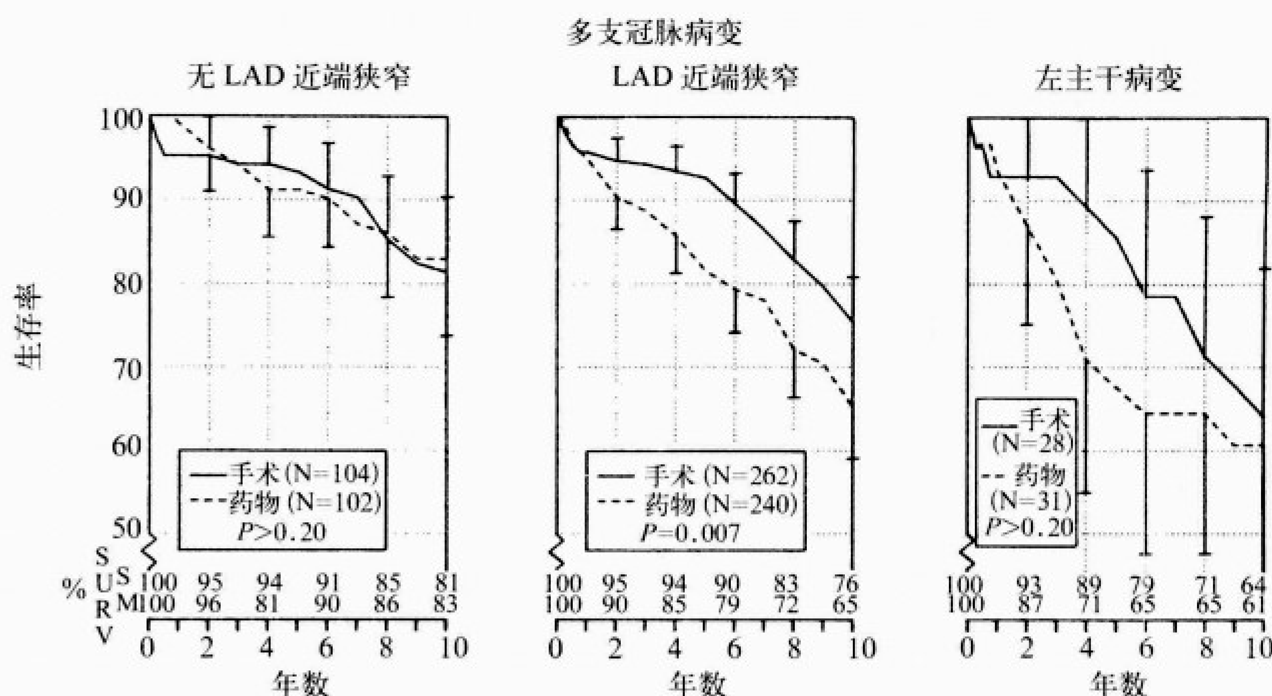


图 58-11 在欧洲冠脉外科研究中，手术可以提高多支冠脉病变和 LAD 近端病变患者(中间)的生存率，而不能提高非 LAD 病变患者(左侧)的生存率

至是单支病变，手术均可显著提高患者的生存率。对于 LAD 近端正常者，手术只能提高左主干病变或是 3 支病变患者的生存率。术后 5 年内，很少有患者再发心绞痛，服用抗心绞痛药物的剂量也很小。

初次手术在提高生存率和控制临床症状方面的作用，均会随着时间的推移而渐渐消失。这其中的原因很多，首先，旁路移植患者静脉桥的晚期狭窄和冠脉自身粥样硬化的演变，另外早期手术很少采用 ITA 桥，很少使用血小板抑制药或降脂药，而这些都是有利于手术疗效的；其次，药物治疗组中很大一部分患者会转为手术治疗，后者进一步提高了他们的生存率，但是这部分患者在统计时仍然被纳入到了药物组，在上面提到的三大主要研究机构中，药物治疗组中有 40%～44% 患者在术后 10 年内需接受旁路移植手术，这其中 65% 合并左主干病变，48% 为 3 支病变；最后，如果将死亡定为终点，那么这两条生存率曲线终将会汇合为零。

据 CASS 登记，无症状的左主干 50% 狭窄(相当于 LAD 和回旋支 70% 狭窄)的患者，手术可以提高他们的生存率。对于症状严重的 3 支血管病变患者，无论左心室功能如何以及是否合并严重近端病变，旁路移植手术均可以提高生存率。

另一个 VA 试验对不稳定心绞痛进行了研究。初次旁路移植可以提高静息性心绞痛患者和左心室功能低下患者的生存率。心绞痛进行性加重的患者初次接受药物治疗的疗效尚可，但随机抽样中有 19% 的患者在 30d 内会转为手术治疗，而 96 个月后，45% 会接受手术治疗。

随着手术和药物治疗水平的提高，这些过去的研究结果还可信吗？重复手术组和药物组的随机对比研究是很难的，至今还没有完成。但是目前一些相对先进的比较方法显示，手术较药物有着较为持久的优势。首先，在三个变量的 MASS (手术、药物、PCT)随机研究中，对于单纯的 LAD 病变的患者，5 年的随访中，尽管心源性死亡在三组中没有差异，但是手术组患者的临床症状和临床事件最少。其次，无症状的心肌缺血患者的有关试验(Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot, ACIP)显示，对于这些患者，心肌血管重建(PCT 或手术)较单纯的药物治疗更能提高生存率；再次，左心室功能低下的研究(COLVD)显示，对于射血分数＜35% 的高危患者，手术患者的死亡率(26%)比没有心肌血管重建患者的死亡率低；最后，来自 Alberta 的非随机抽样研究显示，手术组尤其是对于 70 岁以上的老年患者的生存率高于药物组。

(二)冠脉旁路移植手术和 PCT 的疗效比较

许多研究都对旁路移植手术和 PCT 的疗效

进行了比较。MASS 试验对比研究了第一代 PCT 治疗方法[即球囊成形术(BA]和冠脉旁路移植及药物治疗对孤立的左前降支病变的疗效。他们对随机抽取的 214 名患者进行了 5 年的随访,出现心梗、严重心绞痛或死亡的例数,手术组为 6 例,BA 组为 29 例,药物组为 17 例;无心绞痛发作的比例在手术组、BA 组和药物组分别为 72.7%、64.7%和 25.8%;生存率三 组无差异显著性。

多个临床中心对多支病变患者中病情较轻的、适合 PCT 的患者进行了随机抽样研究,发现 BA 的总体临床疗效比外科手术差。BARI 是其中最大的一组研究,他们的数据显示 54%的 BA 组患者需要冠脉再次治疗,而手术组只有 8%。BA 组患者不但血管重建的程度和临床症状缓解率均相对较低,而且还需要服用更多的药物。另外 PCT 组中糖尿病患者的 7 年生存率较差(图 58-12)。很多小的临床中心也得出了相同的结论。另有一些大型的危险因素相关性研究显示,糖尿病降低了 PCT 患者 5～7 年的生存率。手术对 3 支病变患者尤为适合,BARI 研究已经证实了它的优势。

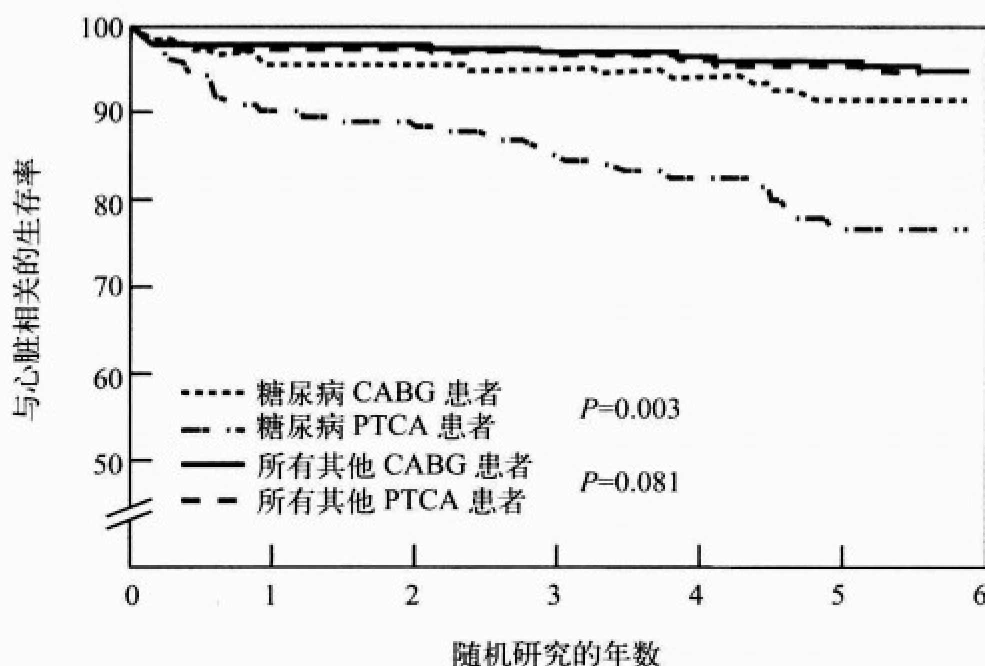


图 58-12 BARI 临床试验研究发现,对于糖尿病患者,CABG 较 PCTA 可以更大程度的提高生存率($P=0.003$),而对于非糖尿病患者,两者疗效相当

随着“第一代”临床试验研究的完成,冠脉内支架的风险和再狭窄率进一步的降低。不停跳及小切口手术在外科领域的应用逐渐普遍。冠脉内支架(第二代 PCT)与手术治疗的两个随机对照研究的结果显示,手术疗效优于支架疗效,支架治疗者临床症状的缓解率较低、服药量较大、心脏事件发生率较高,但两者的生存率没有显著性差异。

两组针对多支病变的研究(ARTS 与 SOS)比较后,得出了许多相同结果。PCT 组患者较手术组的心绞痛再发率、服药剂量和再次血管重建率均要高。但据 ARTS 和 SOS 的报道,与 BA 相比,支架植入 1 年内需要再次冠脉介入的比例分别降到了 17% 和 21%,仅为 BA 组的一半。另外,ARTS 显示,PCT 组和手术组患者的生存率没有统计学差异,但是在 SOS,PCT 组的 3 年随访死亡率要高于手术组(图 58-13)。SOS 没有将糖尿病作为一个单独因素加以分析,但 ARTS 对糖尿病患者做了单独的研究,结果显示 PCT 组 63.4%的患者 1 年内无任何临床症状,而手术组为 84.4%($P<0.001$)。

第三代 PCT(药物涂层支架)有望降低再狭窄率,但目前尚无详细资料,对于直径为 2.5mm 的冠脉,药物涂层支架 1 年的狭窄率为 10%甚至更低。而糖尿病患者,即使是药物涂层支架也不能避免再狭窄的发生,但还不知道确切再狭窄程度 。目前涂层支架还没有应用于隐静脉病变和复合小血管病变。降低支架的再狭窄率当然是有

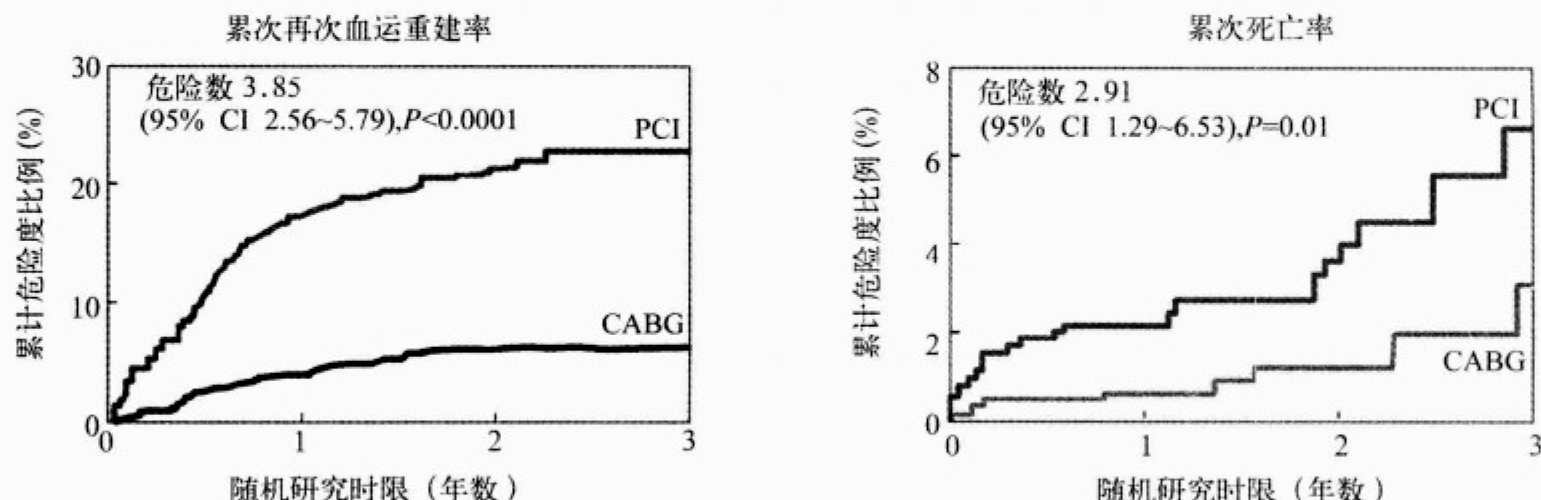


图 58-13 SOS(手术与支架)临床试验研究发现,PCT 较手术治疗,其再次血运重建率和死亡率更高

利的。但从涂层支架的部分疗效分析,它并没有完全避免以往支架的缺陷,而旁路移植手术可以跨过病变血管,对其所供应的心肌起到更好的保护作用。现已知,涂层支架植入后,其作用仅可延续数月,而 ITA 桥可延续 20 年以上。

七、冠脉旁路移植手术的适应证

(一)预后

对于左主干狭窄> 50%或合并 LAD 近端狭窄和左心室功能不全的多支病变患者,即使没有严重临床症状的患者,冠脉旁路移植均可提高他们的生存率。另外,对于有过一次旁路移植手术史的患者,如果有大量心肌处于缺血状况,即使临床症状不严重,也应该接受二次手术,以上都是解剖学上的适应证。患者的临床症状越重、左心室功能越差,就越适合进行手术治疗。现代影像技术可以对左心室功能不全患者的存活心肌数作出鉴定,从而使得患者从手术中得到更大益处。

对于左心室功能正常的非糖尿病患者,若有多支病变且合并 LAD 近端狭窄,即使没有严重的临床症状,仍然建议行冠脉血运重建,对于这样的患者,PCT 和手术有着相同的中晚期生存率,两者的优缺点需要针对每个患者的具体情况而言。而对于有多支病变的糖尿病患者,多中心研究数据显示 PCT 组的死亡率较高,手术是第一选择。

(二)症状的缓解

仅出现心绞痛症状而病情并不严重的冠心病患者,症状缓解的程度和持久性通常令人满意。在决定手术前,必须证实移植的血管可为缺血区域的心肌提供血运。血管重建种类的选择通常是取决于冠脉的解剖、PCT 后血管重建的程度、是否合并糖尿病以及患者的意愿。

八、激光心肌血管重建术

通过在心肌内创建血管隧道来达到心肌血运重建的设想,自 20 世纪 50 年代以来就一直在研究中。因为越来越多的患者冠脉远端发生严重病变,他们既不适合旁路移植手术也不适合 PCT,这就促使了如激光心肌血管重建等此类的方法出现。激光心肌血管重建术(trans myocardial laser revascularization,TMLR)是其中的一种。已有随机临床试验对有严重 CAD 的患者用传统的非介入治疗方法无效者,用激光心肌血管重建术和药物治疗进行对比研究,无论是 CO_2 激光还是钬激光,1 年后 TMLR 组心绞痛缓解率为 70%,而药物组为 13%~32%($P=0.001$);5 年随访的结果显示 CO_2 激光的疗效持续。TMLR 组和药物组的生存率没有差异。尽管 TMLR 在某些方面显示出明显的优势,但具体机制尚不清楚(见第 57 章)。尸检发现,TMLR 术后几天内心肌隧道内就会产生肉芽组织并堵塞隧道,因此心绞痛不会立即缓解,去神经支配和微侧支循环的建立可能是心绞痛症状缓解的机制。TMLR 可能有一定的心肌血管重建作用,但目前还没有研究发现它能达到手术或 PTCA 所获得的一致性的心肌灌注改善。另外,TMLR 的适应证仍在不断的变化。

第 59 章　心脏术后患者的治疗

Douglas C. Morris/Stephen D. Clements. Js/James M. Bailey

（王　睿　陈　鑫　译　孙静平　校）

一、术后血管插管、生命支持和监护的作用 / 1400
二、术后早期治疗 / 1401
三、术后常见综合征的处理 / 1402
（一）血管收缩造成的高血压和临界线心排血量 / 1402
（二）血管扩张药和低血压 / 1402
（三）心室收缩功能正常和低心排血量 / 1402
四、心血管术后问题的处理 / 1402
（一）低心排血量综合征 / 1402
（二）高血压 / 1403
（三）心律失常 / 1404
（四）呼吸的管理 / 1405
（五）术后少尿和肾功能不全 / 1406
（六）术后胃肠功能障碍 / 1406
（七）术后代谢紊乱 / 1407
（八）术后发热 / 1407
（九）神经和神经生理学功能障碍 / 1407

多数心脏手术后患者的治疗是在重症监护病房(ICUs)开始的。与低体温和体外循环导致的病理生理改变，要求一个特殊的治疗环境，如精密的电生理和血流动力学检测仪、以及训练有素的ICU护士。虽然体外循环不再普遍应用于心脏手术，但心脏手术后患者仍然需要接受诸多特殊治疗。

一、术后血管插管、生命支持和监护的作用

从手术室返回ICU或特定恢复区的患者，通常需要监测心率、心律、动脉压、中心静脉压、肺动脉压和肺动脉嵌入压、心排血量、尿量、纵隔引流、体温、动脉血氧饱和度和终末潮气二氧化碳分压($ETCO_2$)。

患者到达ICU后，连接到患者躯体上的仪器设备往往都有双重作用。肺动脉导管不仅可以监测肺动脉压，还可以监测左心室充盈压、心排血量和中心体温。外周动脉插管不仅可以提供一个连续的脉搏波形记录体循环血压，而且随时可以抽取动脉血样供临床检验分析。除非有连续的血终末潮气二氧化碳分压和血氧饱和度的测定，否则，定期的动脉血气分析是必不可少的，尤其是当改变呼吸通气装置时。终末潮气二氧化碳分压和血氧饱和度是指导是否拔除气管插管和停止机械通气的两个可靠指标。这些监测的指标在治疗过程中非常有效。机体容量丢失的多少主要根据胸腔和纵隔的引流量及尿量来判断。气管内插管可保证充气套囊处于正确的位置，后者对施行正压通气至关重要。手术患者返回ICU后就必须立刻检查套囊是否充气、有无气管漏气以及双侧呼吸音是否对称。术后首张胸片即可确定气管插管的位置。可以从气管插管内吸取支气管分泌物，这样可以减少口咽部分泌物以及胃内容物进入气管和支气管的危险。如果患者已经完全清醒，能自主呼吸且呼吸肌的力量满意，则气管插管通常可以在手术当晚拔除。如果心血管活性药物应用的

剂量较小，大部分患者可以在术后12～24h内拔除肺动脉导管。当心血管的功能良好，且采血仅用于每天常规检查时，可拔除外周动脉插管。一旦患者可以走动时，除非正应用强烈的利尿药或有尿潴留情况，通常可以拔除尿管。当胸腔的引流量小于每8h 100ml时，即可拔除胸引流管。

心脏手术区别于其他手术的最大特点是应用体外循环。随着体外循环技术的改善，如膜肺氧合技术和动脉血过滤技术及保护血技术的提高，非心源性并发症显著减少。因麻醉、体外循环及心肌保护技术的改善，气管插管通常在术后几小时内即可拔除。

患者通常可以在转入ICU 6～24h后，平稳地转出，这个过程已被命名为“快速通道”。心脏不停跳的患者恢复更快，气管插管、导管以及胸引流管拔除更早，在术后第2天早晨，患者即可坐起并可转出。

快速通道的患者需要达到如下状态清醒或易于唤醒、无中枢神经损害，合作且无不适主诉，血流动力学稳定且满意，体温正常，自主呼吸满意，胸引流量少，凝血功能正常，无电解质紊乱和酸碱失衡，尿量满意。

二、术后早期治疗

体外循环对病理生理的影响：术后早期病理生理的改变主要有以下几个方面：短暂的左心功能不全、毛细血管通透性增加、低温复苏、纵隔出血和麻醉意外。

在过去的几十年里，手术技巧、心脏停搏液的灌注途径和心肌保护方法不断得到改善，但体外循环后，短暂左心功能不全的发生率并没有如预期的那样有所降低，据报道，1979－1990年短暂的左心室功能不全的发生率仍维持在90%左右。有报道指出这种心肌短暂的抑顿和不充分的心肌保护以及冷心肌停搏液有关，但是大量证据表明体外循环引起的炎症反应才是其发生的主要原因。

体外循环引起的炎症反应包括血小板和内皮细胞的相互作用以及缩血管反应的发生，从而导致冠脉流量的降低。炎症反应造成血管内皮细胞分子吸引黏附于血管内皮细胞上的炎症细胞。这些炎症细胞导致了大量的氧自由基和蛋白水解酶的释放，而引起更多的损伤。这种缺血再灌注损伤引起的氧自由基的释放，目前已被广泛认为是心脏术后左心室功能短暂不全的原因之一。心功能的抑制似乎和体外循环时间、移植血管数目、围术期药物的使用以及术后深部体温情况无关。撤除体外循环后2h，心室功能开始下降，4～5h降至最低，8～10h开始有显著恢复，24～48h后完全恢复。尽管全身的血管阻力在术后没有立刻升高，但是随着心室功能的下降而上升。血管阻力的升高可能是继发于心室功能的下降，旨在维持体循环血压，而对心肌收缩力并没有产生太多影响。所以对缩血管的升压药的副作用我们要有足够的认识。由炎症因子介导的氧自由基产物和中性粒细胞所释放的蛋白水解酶损坏内皮细胞的结构，内皮细胞“门卫”的作用被破坏，毛细血管通透性增高导致水肿的发生。毛细血管渗漏综合征可以持续几小时至1～2d，在很大程度上取决于体外循环时间。当毛细血管渗漏停止和组织间液重吸收后，血管内容量的超负荷又带来了新的威胁。

低体温使患者易于发生心源性心律失常、并可增加体循环的阻力，诱发寒战（增加耗氧量和CO_2产物）以及破坏凝血功能。低温麻醉患者，通常机体深部温度在30℃以下，当体外循环结束体温已恢复37℃时，仍常常发生上述情况。体温的下降主要归咎于以下方面：自手术场所丢失的热量、患者周围环境的温度、外周组织尤其是脂肪和肌肉组织的复温不完全。如果患者返回ICU时，仍为低温状态，可对手指或足趾的温度进行测定，从而对复温情况进行充分的估计。术后低温引起外周血管阻力升高导致的高血压，在心脏外科手术后常见，另外，低温可造成心率过缓及外周血管阻力的增高并最终造成低心排血量的发生。多数人认为，应给患者用热空气被动复温（如Bear Hugger）以及运用派替啶（20～25mg）和肌松药来消除寒战。随着机体温度的上升，低温造成的血管收缩和高血压逐渐被血管扩张、心动过速和高血压所取代。复温过程中，容量负荷的稳定有助于减少血压的波动。为了保持适当的体循环血压，可能需要应用血管收缩药（如去甲肾上腺素）。当患者复温后，耗氧量和二氧化碳产物量将明显增加，心血管系统和肺脏的负荷也会明显增加。

高碳酸血症可引起儿茶酚胺的释放、心动过

速和肺动脉高压。如果患者不能增加心排血量和氧的释放，将发生静脉血红蛋白失饱和及代谢性酸中毒。

心脏术后严重出血（输血量＞10U）的发生率为3%～5%。约一半是因为外科止血不彻底，而需要再次手术，另一半是由于各种获得性的凝血功能障碍，其中多数与血小板功能不全有关。体外循环撤除后出血的原因有：残余肝素的作用、血小板功能不全（可以由围术期药物治疗—比如阿司匹林，氯吡格雷以及GPⅡb/Ⅲa抑制药）、凝血因子的损耗、不彻底的外科止血、低体温和术后高血压。体外循环降低了血小板的数量和功能。血液稀释可以使血小板数量骤降50%。体外循环建立数分钟后，出血时间延长，血小板聚集功能削弱。出血时间通常在体外循环撤出后2～4h才逐渐正常。血小板的数量通常需要几天的时间才能恢复到正常水平。目前，短暂的血小板功能障碍的具体原因不明，可能与血小板和体外氧合器的人工表面接触以及低血压有关。体外循环过程中，血液稀释造成血浆中凝血因子Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ、ⅩⅢ浓度降低，这种凝血因子的浓度，通常还是有足够的止血功能的，一般术后12h内能恢复到正常水平。此外，体外循环后的出血，常常是因为血液稀释后纤维蛋白溶解过多、纤溶酶原和纤维蛋白原减少。再次进胸探查通常无明显的出血部位，可见弥漫性渗血，少数情况是一些特殊部位的出血，如乳内动脉蒂的出血。

三、术后常见综合征的处理

（一）血管收缩造成的高血压和临界线心排血量

多数手术后的患者，由于低体温以及血液循环中儿茶酚胺浓度、肾素或血管紧张素Ⅱ的增高，导致动脉血管阻力增加。术后药物降压的目标值为高于正常参考值的10%［＞90mmHg(12.0kPa)］。主动脉钙化以及组织缝合处脆弱的患者，可以维持一个相对较低的平均动脉压，以防吻合口裂开。平均动脉压是反映体循环阻力最好的指标，需要严格监控。当低温患者已经复温后，为了使平均动脉压维持在80～90mmHg(10.7～12.0kPa)，可以用半衰期较短的血管活性药物（硝普钠，硝酸甘油，佩尔地平）静脉输入。复温时，为了提高心排血量和外周灌注，可借助血管扩张药使血管内容量保持在一个相对较高的水平［肺动脉嵌入压在14～16mmHg(1.87～2.13kPa)］，如果心排血指数较低［2～2.2L/(min·m^2)］，在用血管扩张药时，可联合应用正性肌力药物。

（二）血管扩张药和低血压

血管扩张在复温阶段最为常见，最有效的预防和治疗的方法是补充液体。尽管胶体在血管内停留的时间要长于晶体，少数报道认为任何形式的容量扩张都是有利的。扩容的标准是补充液体而心排血量不再增加，或左心室充盈压已恢复到一个比较满意的水平。［正常心室的肺动脉嵌入压约为14～16mmHg(1.87～2.13kPa)；顺应性差的心室为18～22 mmHg(2.40～2.93kPa)］。

如果适当的补充容量后，血压仍处于临界低值，心排血指数超过2.5L/(min·m^2)，可应用去甲肾上腺素。因为体外循环后，内源性后叶加压素受到抑制；当心排血量满意而体循环血压较低时，最近建议使用小剂量的血管加压素（≤0.1U/min），如果心脏指数仅为正常低值［少于2.0L/(min·m^2)］时，则应使用血管收缩药。

（三）心室收缩功能正常和低心排血量

这种情况通常发生在体型较小伴高血压的女性或因主动脉瓣狭窄接受瓣膜置换的患者，可能的解释是舒张功能障碍。只要右心室的功能正常，都可以通过扩容将肺动脉嵌入压提高到20～25mmHg(2.67～3.33kPa)。维持窦性心律和房室同步同样很重要。如果没有引起舒张功能障碍的其他原因，应考虑到纵隔血凝块或心包的情况，如果扩容后血流动力学并没有改善，应该用食管超声以证实或排除血凝块或其他引起低排的原因。

四、心血管术后问题的处理

（一）低心排血量综合征

心脏术后心功能满意表现为心排血指数＞2.2L/(min·m^2)、心率低于100/min。正常心功能最低限的心排血指数为2.0～2.2 L/(min·m^2)；当心排血指数低于2.0 L/(min·m^2)时，就必须采取相应措施。脏器灌注的充分与否与心功能的评估是一致的。混合静脉血氧饱和度的测定可用于评定心排血量，因为有一些低温患者，心排

血指数可能降低，但混合静脉血氧饱和度却是正常的。

1. 评估 术后低心排血量最常见的原因是左心室前负荷的下降。而前负荷的降低，可能是由低血容量（由于出血，或是复温、药物引起的血管扩张效应），心脏压塞或右心功能不全造成。低心排血量合并收缩功能下降的原因，可能是术前就存在的低射血分数，或是术中、术后心肌缺血及梗死。心动过速或过缓减少心排血量是由于降低了心室的前负荷（如缩短了舒张充盈期，房性收缩功能降低或房室不同步），每分钟心室的有效收缩次数减少。体循环血管阻力的剧增（也就是血管收缩）阻碍了心室的射血功能降低了心排血量。败血症（不可能在术后短期内发生）常伴有心肌抑制因子的产物。贫血可导致血液黏稠度降低（周围血管阻力的主要决定因素），导致低血压和释放到心脏的氧气减少。然而，贫血导致的低血压常常是由于有效血容量的不足，而不是因为血液黏滞度的改变。

2. 病因学及处理 多变量持续地监护通常可为低心排血量的原因提供足够的相关线索。如果没有明显的非心源性因素的存在，第一步应该先通过心脏起搏或是抗心律失常药将心率调整到最佳（术后的心率为 90～100/min 时，心功能最好）；第二步是增加前负荷直到心排血量不再增加［肺动脉嵌入压在 15～18mmHg（2.00～2.40kPa）］。如果以上措施无效，则要考虑药物干预，如血管收缩药、血管舒张药、血管加压药或上述药物的联合应用。药物的选择必须考虑到它们对心率、收缩力、心室前负荷及体循环血管阻力的作用（表 59-1）。众多学者认为磷酸二酯酶抑制药和血管收缩药/血管升压素的联合运用是药物治疗继发于心室功能受损的低心排血量综合征的最佳选择，磷酸二酯酶抑制药（如氨力农和米力农）对术前有心衰的患者可能有益，因为β受体及儿茶酚胺的疗效均降低。左侧和右侧充盈压的上升、纵隔引流量的突然减少、血管收缩药物剂量的不断提高均提示心脏压塞，需要紧急处理。

表 59-1 低心排血量综合征药物的应用

药物	血流动力学特征	剂量
多巴胺	小剂量——多巴胺效应	2～20μg/(kg・min)
	中等剂量——缩血管效应	
	大剂量——血管加压效应	
多巴酚丁胺	正性缩血管药	2～20μg/(kg・min)
肾上腺素	正性缩血管药	1～4μg/(kg・min)
氨力农	正性缩血管药	10～15μg/(kg・min)
异丙肾上腺素	显著缩血管药	0.5～10μg/(kg・min)
	显著的变时(频)的效应	
去甲肾上腺素	显著血管加压效应:变力的作用	1～100μg/(kg・min)
去氧肾上腺素(新福林)	显著血管加压效应	10～500μg/(kg・min)

（二）高血压

治疗方法：许多药物可以控制高血压，药物的选择应依据患者血流动力学状况、心血管药物的效应和患者其他药物情况。高血压并有高左心室充盈压和边缘的心排血量的患者，建议使用动脉血管扩张药。硝普盐类可松弛动脉阻力血管的平滑肌（体、肺循环）和静脉容量血管，它的优点在于起效快半衰期短，缺点是降压过快会造成低血压，引起冠脉窃血综合征，长期使用还可造成氰化物或硫氰酸中毒。

硝酸甘油主要是一个静脉扩张药，尽管能不同程度的扩张动脉，特别是在大剂量时，它主要用于充盈压高合并急性心肌缺血的患者，目的是治疗高血压。尼卡地平是有效的体循环和冠脉扩张药，而无冠脉窃血的危险，对静脉系统无明显的作用，它起效很快（1～2min），半衰期约为 40min，它

不同于其他钙离子拮抗药，没有负性变力效应，对房室传导没有影响。当高血压合并正常心排血量和相对较快的窦性心律或有心律失常倾向时，建议使用负心变力和变时性作用的药物。艾司洛尔是一种心脏选择性的、半衰期超短的β-受体阻滞药，它可以快速控制血压及心率，由于它对β_1型肾上腺素能的受体有相对高选择性，支气管痉挛史患者同样适用，不适用于心脏收缩功能受损，特别是充盈压高的患者。拉贝洛尔兼有α和β受体阻滞作用，可直接扩张血管，对β受体阻滞作用是其主要的药理作用，尤其是静脉给药时。血管紧张素转换酶抑制药依那普利可间断从静脉输注，通常用于血流动力学稳定的、心排血量正常或减低的、有高血压持续状态的患者(表 59-2)。

表 59-2 静脉降压药

药物	峰值作用时间	维持时间	剂 量
硝普钠	即刻	2～5min	0.3～1.0μg/(kg・min)
硝酸甘油	即刻	2～5min	5～100μg/(kg・min)
尼卡地平	5～60min	20～40min	5min 内输注 2.5mg，每隔 10min 重复 1 次，可重复 4 次；静脉维持 2～15mg/h
艾司洛尔	2～5min	8～10min	1min 负荷剂量为 0.25～0.5 mg/kg；静脉维持 50～200μg/(kg・min)
依那普利	15～30min	6h 或更长	5min 缓慢输注 0.625～1.25 mg，隔 6h 重复
肼屈嗪	15～20min	3～4h	15min 内注射 5～10mg，总量不超过 40mg
地尔硫䓬	3～30min	3h	注射 20～25mg，可重复，静脉维持 10～20mg/h
维拉帕米	2～3min	20～40min	一次注射 5～10mg，隔 10min 可重复。静脉维持 3～25mg/h
拉贝洛尔	5～15min	2～6h	一次注射 20mg 持续 2min，每 15min 注射 40～80mg 直到起效(总量不超过 300mg)

(三)心律失常

1. 一般问题和窦性心动过速 术后早期最常见的心律失常是窦性心动过速，正确的治疗是寻找并纠正某些潜在的诱因(疼痛，紧张，低心排血量，贫血，发热或停止服用β受体阻滞药)；其次容易发生的心律失常是室性异位心律，心肌缺血、低钾血症、低镁血症、低氧血症或拟交感神经药的应用等这些潜在诱因都必须及时发现和治疗；偶尔，重新调整心室起搏导线或通向右心室的肺动脉插管的位置，会使室性异位消失。复查患者的术前资料以了解是否术前已有异位搏动。患者术前有频发慢性室性异位，则术后常常更加严重。在有心肌缺血的患者，对于复合性，室性异位应使用抑制性药物。

如果室性异位需要处理，静脉途径输注胺碘酮是最为有效的方法。第 1 个 24h 内用药应分三个阶段：10min 输注 150mg，以后的 6h 输注 300mg，然后 0.5～1.0mg/min 维持。

2. 室速和室颤 心脏手术后，少数患者发生持续性的室速(单型性或多型性)和室颤。这些复杂的室性心律失常可以在没有急性心肌缺血、急性心肌梗死或电解质紊乱的情况下发生。大多数患者有心肌梗死史并曾接受"完全"血管重建手术，包括可能不能存活的心肌区域。对这些可能含有存活或不存活心肌肌原纤维的梗死区域的再灌注，会引起心肌极性的重新分布。这些改变可导致心律失常。这些变化支持折返性心律失常。这种室性心律失常往往对利多卡因不敏感，而胺碘酮有效。某些情况下，可以联合使用胺碘酮和β受体阻滞药。在少数情况下，主动脉内球囊反搏可能对之有效。

每遇到宽的复合性心动过速 应仔细考虑，是否为室上性心动过速伴差异性传导。心室率快的房颤患者，如果伴有右束支差异性传导可酷似室性心动过速，这种情况下，应小心避免应用利多卡因，因为它可能导致心室率更快。宽大的复合性快速心律失常 ，心室率在每分钟 250 ～300 者，往往提示有异常传导旁路，这种心律失常的机制通常包括一比一传导的房扑、或含异常旁路的心室快反应的房颤，一旦确诊，可选用普鲁卡因胺，它对旁路组织有良好的治疗作用。当怀疑有异常通路时，则应避免使用利多卡因和维拉帕米(见第 24 章)。

3. 室上性心律失常 除了窦性心动过速外，

最常见的室上性心律失常是房颤和房扑。术后有10%～30%的患者发生这类心律失常。房颤发生的独立预后因素是患者的年龄。术后房颤的发生率在<40岁的患者为3.7%，在>70岁组的发生率至少为28%。房颤最常发生在术后第2天。在1～3d内，经过地高辛或β受体阻滞药的治疗，80%的患者会转回窦性心律。预防性应用β受体阻滞药，可防止房颤或房扑的发生。任何一种β受体阻滞药，无论剂量大小，还是术前术后给药，都有效。而地高辛和维拉帕米对房颤或房扑没有预防作用。

围术期服用胺碘酮同样可以减少术后房颤的发生率。胺碘酮在这方面之所以没有得到广泛的应用，因为它需要在术前7d开始服用。术前1～2d的负荷剂量疗法可能有效但还未被证实。对于房颤或房扑的患者，静脉输注艾司洛尔或地尔硫䓬对控制心室率均有效。艾司洛尔首次负荷剂量为0.25～0.5mg/kg，1min输注完后，以50～200μg/(kg·min)维持。地尔硫䓬首次静脉输注剂量为20～25mg(可重复)，再以10～15mg/h维持。地尔硫䓬应用于心室功能受损的患者。房性心包脏层起搏可提供心房起搏，将房扑转为窦性。以每分钟300～600次频率的短阵(15～30s)心房起搏，对房扑的转归有效。大约10%的房颤患者需要心脏电复律才能转为窦性。如果血流动力学不稳定，而室上性心动过速使其进一步恶化，需尽早实施心脏电复律。

静脉输注伊布利特(10min注射1mg，可重复)是控制新近发作房扑的最有效的药物，而对新近的房颤转归疗效不佳(30%～50%)。伊布利特的不利条件是在2%～4%的患者，有引起扭转性室速的倾向。

4. *传导异常* 据报道，冠状动脉旁路移植术后室内传导异常的发生率在1%～45%，大多数的报道在10%左右。最常见的传导异常为右束支传导阻滞，主要由于右束支对低温和体外循环选择性的敏感。只有5%的出院患者会有永久性的束支传导障碍，但他们的预后和无束支传导障碍者相似。高度(二、三度)房室传导阻滞需要通过心包脏层的临时起搏。房室传导阻滞较束支传导阻滞少见，但确有发生，特别是在主动脉瓣手术后。

(四)呼吸的管理

1. *心脏术后呼吸的改变* 肺是心脏手术后最常出现并发症的脏器。由于胸痛使胸廓相对固定、膈神经损伤、腹部内容物引起的膈肌上抬、左心充盈压上升导致的肺泡水肿，这些都会引起肺功能受损。

肺不张是最常见的肺部并发症，体外循环心脏术后约70%的患者发生肺不张，体外循环时，肺部没有灌注，而且通常是让肺塌陷的。即使肺复张后仍有不等量的肺不张。由于术中的挤压，经气管插管盲吸时通常也在右主支气管内吸取分泌物，外科医生习惯于打开左侧胸膜取出IMA，所以肺不张易发生于左下肺叶。

胸廓切开术后，肺和胸壁的顺应性均显著下降。术后3d左右下降的幅度达最大，持续下降直到6d以上。胸廓的改变降低了第1s用力呼气量(FEV_1)和功能残气量(FRC)。FEV_1的改变可持续6周。除了呼吸流速和容量的改变，还会出现呼吸力量的下降和不协调的肋架活动，这些改变导致呼吸频率的增加和潮气量的减少，呼吸效率降低，呼吸的氧耗量增加。肺不张和肺容量的降低导致通气血流比例失调和分流。临床表现为动脉氧分压和氧合血红蛋白饱和度的下降。

2. *氧合的基本概念和肺泡通气* 机械通气的目的在于维持满意的动脉血氧饱和度、防止CO_2的蓄积。血氧饱和度>90%是可以接受的。PaO_2低于8.66kPa(65mmHg)时，会引起氧合血红蛋白饱和度的急剧下降。FiO_2应该缓慢降到0.4，以防止肺不张的发生和肺氧中毒。机械通气还用于维持肺泡通气、调节动脉血CO_2分压($PaCO_2$)。通过调节潮气量和呼吸频率来控制肺泡通气量。机械通气一般应该维持通气量在6～8L/min。潮气量低于8～10ml/kg时会造成肺泡通气量的不足和肺不张。术后即刻可有轻度低碳酸血症[$PaCO_2$在4.00～4.67kPa(30～35mmHg)]，但必须避免碱中毒，因为它会导致低钾血症和血红蛋白——氧饱和度曲线的左移(组织供氧不足)。术后即刻高碳酸血症通常提示每分通气量不足，可通过提高通气频率来纠正，在某些情况下增加潮气量也是可取的。后期，当患者去除机械通气时，高碳酸血症提示类吗啡的镇痛副作用(一个必要的止痛满意的副作用)或代谢性

碱中毒所致的代偿性通气不足，这很可能是由于过度利尿造成的。严重的高碳酸血症提示机械通气存在问题，比如通气功能异常、气管插管位置不正确或是有气胸存在。偶尔，由于存在张力性气胸或血胸，机械通气的患者会发生低氧血症和低血压。

3. *撤除机械通气和拔除气管插管*　当心血管系统稳定，动脉血氧分压满意后[呼气末正压通气(PEEP)在 0.49kPa($5cmH_2O$)时，PaO_2/FiO_2 >40.00kPa(300mmHg)]，机械通气指标需逐渐下调，应该保证患者神志清醒、体温正常、无活动性出血。血氧饱和度和终末潮气二氧化碳分压的测定对安全的有步骤的撤除辅助通气很有帮助。当发生以下情况时辅助通气不能撤除：血氧饱和度<90%、PaO_2<8.00kPa(60mmHg)、终末潮气二氧化碳分压>6.67kPa(50mmHg)、$PaCO_2$>7.33kPa(55mmHg)、pH<7.30、肺动脉压上升10mmHg(1.33kPa)、呼吸频率>30/min、体循环血压上升 20mmHg(2.67kPa)、心率上升 20/min。

大多数患者需要小到中等量的吗啡或吗啡类物质，用以忍受气管插管的疼痛。只要自主通气频率>15/min，绝大多数患者在拔管后可维持足够的通气量。

4. *支气管痉挛*　体外循环期间偶尔会发生严重的支气管痉挛。支气管痉挛暴发的最主要原因是体外循环引起的人类 C5a 过敏毒素的激活。术后支气管痉挛的其他诱因还包括心源性的肺水肿、鱼精蛋白过敏、仪器的刺激、分泌物、冷麻醉气体、β受体阻滞药促发先前已存在的支气管痉挛的恶化。术后支气管痉挛一旦确诊，在排除了心衰的基础上，需吸入 β_2受体激动药[特布他林，奥西那林(间羟异丙肾上腺素)，沙丁胺醇]和(或)吸入胆碱能激动药[异丙托铵溴化物或格隆溴铵(甘罗溴铵)]。在吸入形式上，应选用有效的扩张支气管而对心血管系统影响极小的药物。除了支气管扩张作用，它们还有助于增强黏液纤毛的运输功能、帮助清除呼吸道分泌物。对单个药物不敏感的患者，可以联合使用 β_2激动药和胆碱能激动药。难治性的支气管痉挛需要短期使用全身激素或静脉输入氨茶碱。

(五)术后少尿和肾功能不全

1. *病因学*　术后数天内使用放射性造影药对肾功能有损害，表现为血清肌酐和尿素氮的升高。体外循环后，肾功能损害的发生率高达30%，其中只有相对少数(1%～5%)患者严重到需要血透。当体外循环时，肾血流量和肾小球滤过率减少 25%～75%，在术后 1d 内会有部分程度的恢复。这些肾功能的损害主要由于肾动脉的收缩、低温和体外循环期间缺少搏动性的血流造成。血管紧张素Ⅱ在非搏动性血流状态下要高于在搏动血流状态下的水平。然而，肾功能的损害不能完全归咎于体外循环时的体血压和非搏动性血流，术后肾功能不全的发生率和体外循环时间存在明显的关系。除了与体外循环时间长短有关外，肾功能不全的发生还和患者术前本身肾功能的状况(还与年龄有关)以及术后循环情况有关。体外循环后肾脏损害的组织学表现为肾小管的坏死，肾小管细胞似乎对肾血流的急性减少最为敏感。

2. *治疗*　有三种药物(所谓的肾保护药物)可能预防体外循环期间的肾脏缺血。甘露醇可能通过扩容和血液稀释来缓解肾脏缺血的程度。渗透性利尿药可以防止肾小管堵塞并清除自由基。体外循环期间应用呋塞米(速尿)可以改善肾血流量。所谓肾脏-剂量的多巴胺[为 1～2.5μg/(kg·min)，依据理想体重]可以维持肾血流量和尿量。一旦肾衰竭发生，这些药物似乎对肾脏都无明显的改善作用，此时可以试用大剂量的呋塞米(200～300mg)，如果尿量没有改变，则不应该重复。同样，也可使用一定剂量的甘露醇(12.5～25mg)，可单独或与呋塞米联合使用，但是如果无效也不应该重复。

(六)术后胃肠功能障碍

体外循环后胃肠功能的改变：体外循环后胃肠功能改变的发生相对少见。据报道发生率为1%。部分患者在不复杂的择期手术术后 24～48h 后即可进食。有关心脏术后胃肠功能有限的研究显示，在机体降温和复温的过程中，肝和胰的血流量有轻度的减少，胃的 pH 降低，心脏术后肝功能试验和血淀粉酶会暂时升高，其危险因素包括长时间体外循环、多种输液、多瓣膜置换。出现黄疸的预后不好。严重的胃肠并发症通常是缺血

性的，常伴有低排血量综合征。麻醉中吗啡类物质和术后止痛药的应用可导致胃肠功能障碍（痉挛、肠梗阻、便秘），表现为手术后的恶心和呕吐。术中、术后早期放置鼻胃管以维持胃肠减压可以缓解恶心呕吐症状，还可以增加正压通气时胸腹的顺应性。

（七）术后代谢紊乱

1. 钾失衡　体外循环中和体外循环后，很多因素可以导致大量钾离子的产生并迅速提升血清钾的浓度。钾离子的转移主要影响心脏的电活动。高钾和低钾对 ECG 的影响我们在第 13 章中有描述。ECG 对高钾的反应不一定都要经过经典的渐进模式，其对钾离子的反应在更大程度上依赖血清钾离子上升的速率而不是钾离子的绝对浓度。严重高钾血症的治疗包括：通过静脉推注葡萄糖酸钙或氯化钙抵消高钾引起的心脏毒副作用，运用碳酸氢盐和（或）高糖胰岛素降低血清钾。低钾血症可以从静脉补 KCl，速度不超过10～15 mmol/h。每补 2mmol，血钾提高约 0.1mmol/L。因为钾离子对外周血管有腐蚀性，大剂量 KCl 应该从中心静脉补给。

2. 低镁血症　体外循环后低镁血症很常见。镁和钾在对心脏电活动方面的作用相似。低镁血症的具体原因尚不清楚，可能是多因素作用的结果。很多术前应用襻利尿药、噻嗪类利尿药、地高辛的患者，以及 1 型糖尿病或有饮酒史的患者，常易患低镁血症。镁往往在体外循环期间从尿中丢失。术后低镁血症的患者较正常患者更易发生房性和室性心律失常，且需要更长的机械通气时间。术后早期，应用镁似乎可以提高心脏每搏量和心排血指数。可以用硫酸镁（每 100ml 溶液含 2g 镁）补充血清镁的浓度。

3. 高血糖症　体外循环期间血糖会升高。低温时血糖升高并不明显，而当复温时较显著。血糖升高部分是由于体外循环期间皮质醇、儿茶酚胺及生长激素水平的提高增加了糖的动员。

另外，胰岛素分泌明显不足，尤其是低温时，这可能是由于儿茶酚胺浓度的升高抑制了胰岛素的分泌，这种抑制作用可持续到术后 24h，对糖尿病患者尤为显著，而且儿茶酚胺、利尿药和输血会加重这种抑制作用。术后第一个 4h 胰岛素的需要量比术前的要高 7 倍。这些因素使得糖尿病患者更易发生高渗性高血糖和非酮症昏迷。

（八）术后发热

术后发热很常见。胸膜心包炎、肺不张和静脉炎是发热的常见原因。当患者深部体温＜38℃（100.4℉）且无静脉炎和心包或胸膜摩擦音时，则肺不张可能是发热的原因，正确的治疗方法是鼓励患者多做深呼吸和咳嗽。任何情况下，当体温＞38.5℃（101.3℉）时，必须做血、痰和尿培养。还需行白细胞计数（总数和分类）及胸片检查。胸骨正中切口后胸骨感染的发生率在 0.4%～5%。已证实，许多因素有增加胸骨感染的危险，如肺炎、机械通气延迟（尤其是气管切开者）、急诊手术、术后出血过多和纵隔血肿、早期二次手术探查、肥胖、糖尿病和双侧 IMA 的应用。胸骨感染最大的危险是接受双侧 IMA 移植的糖尿病患者，感染后首先是采取清创封闭术还是开放后用肌瓣充填外科成形术，目前还存在争议。大约有 1% 的冠状动脉旁路移植患者术后发生下肢切口感染，应特别注意。这种下肢切口感染，更多发生于肥胖女性，尤其是用股静脉时。

（九）神经和神经生理学功能障碍

1. 机制　当心脏术时，大多数脑损伤的原因被认为是：气体、主动脉粥样斑块或左心室血栓造成的微栓；粒细胞、血小板和纤维蛋白的聚集形成微栓；脑部的低灌注。约 2% 的患者发生死亡或严重脑卒中，另外有 3% 发生继发于脑梗死的短暂的轻微的功能障碍。局灶性的中枢神经病变常发生于术后 24～48h 内。

2. 脑病和谵妄　体外循环术后 30% 的患者发生精神状态的改变（脑病和谵妄）。这些脑部症状反映了大脑的的损伤，但是其他相关诱因必须排除，如药物、败血症、发热、低氧血症、酒精戒断症、肾衰竭和高渗状态。术后脑病的改变，从轻度的意识定向障碍，到苏醒延迟、躁狂和出现幻觉，它们在术后随时都可能发生。研究还没有发现术后精神状态改变的持续危险因素，但是高龄、体外循环时间长短及失眠和其有一定联系。体外循环术后的早期这些诱因将持续起作用，但所表现的临床症状却不尽相同。最近研究显示定向障碍的改变比例要高于幻觉、妄想和早期出现的躁狂的比例。认识这些非常重要，患者家属应被告知精神状态的改变是可以恢复的。静脉注射氟哌利多

(氟哌啶)对躁狂和有急性精神病患者有效,每次2～10mg,可重复使用直到产生足够的镇静作用。

3. 臂丛神经和尺神经的损伤　心脏术后另一个严重的神经并发症是臂丛神经的损伤。通常为机械创伤、胸骨的退缩可造成脊髓节段 C_8 和 T_1 的损伤,第1肋(后)肋骨骨折碎片的刺伤和颈内血管插管也可以造成脊髓的损伤。对此没有特别有效的治疗方法,恢复通常需要6个月,少数患者为永久性后遗症。术中不恰当的上肢体位会给肘部尺神经带来过多的压力,从而造成尺神经的损伤。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 60 章　冠心病患者术后的康复

Nanette K. Wenger

（王　睿　陈　鑫　译　孙静平　校）

一、运动训练 / 1410
（一）正规的运动训练指导 / 1411
（二）有氧运动（动力型）和力量训练（等张型）的特点 / 1411
（三）上肢、下肢的训练 / 1412
（四）心血管药物对训练的影响 / 1412
（五）运动训练在冠心病患者康复中的作用 / 1412
（六）康复运动锻炼的安全性 / 1412
二、心脏康复治疗的实施 / 1413
（一）住院患者或住院阶段 / 1413
（二）非卧床患者或门诊阶段 / 1413
三、治疗性运动训练 / 1414
四、锻炼的维持 / 1415
五、冠心病患者运动的教育与辅导 / 1415
六、有特殊康复需要的冠心病人群 / 1415
（一）女性 / 1415
（二）老年冠心病患者 / 1415
（三）心力衰竭的冠心病患者 / 1416
（四）植入起搏器和除颤器的患者 / 1416
七、冠心病的心理康复 / 1417
八、冠心病康复对职业的影响 / 1417

心脏的康复治疗是冠心病患者长期综合治疗的一个必需组成部分，包括个体化的运动训练、健康教育、根据每个患者的需要提供心脏问题和风险状况的咨询。

美国公共健康组织指出心脏康复是一个综合的长期工程，包括医学教育、运动训练、心脏病危险因素的调控、教育和提供相关咨询。起初，这些服务只是面向心肌梗死的患者，后来发展到冠状动脉旁路移植（CABG）、慢性稳定性心绞痛患者和心脏移植和经皮冠状动脉介入（PCI）治疗后的患者。研究显示临床实践指导下的心脏康复 治疗对心衰和左心室收缩功能低下的患者大有益处。

心脏康复治疗的目的是重建和维持人们最佳的生理、心理、社会和职业状态，并与存在的疾病相协调。

目前，不严重的心肌梗死短期住院治疗的患者，应提早活动，加速教会他们正确的饮食，而多数的教育和咨询是针对门诊患者。冠脉栓塞再通患者和 PCI 术患者住院日通常较短，CABG 患者术后早期就可以下床活动，住院时间也不长，现在，越来越多的患者被建议到心脏康复中心治疗。这些患者中如没有心肌梗死史，则一般左心室功能良好、生存率较高、近期心血管事件发生率也很低。他们中的许多人需要长期的指导，对冠状动脉危险因素进行二级预防和控制，尽早通过咨询来帮助他们克服心理和生理障碍。成功接受 PCI 的患者住院日较短，一般功能良好，可以很快恢复工作和其他活动。冠心病患者中，几乎 1/4 是没有心肌梗死史的稳定型心绞痛患者。由于缺少医疗保险的赔偿，他们往往得不到正规的康复治疗，工作能力和生活质量大大下降；他们需要综合的

药物治疗，而对药物的需要甚至超过那些较轻的心梗患者。随着美国人口老年化，冠状动脉康复治疗正面向越来越多的老龄患者和严重复杂冠心病患者。目前教育和咨询已经成为康复治疗最基本的组成部分，通过行为教育途径可以帮助冠心病患者降低相关风险，防止粥样硬化进一步发展，降低心血管事件的发生率。心理社会的评估和介入(见第107章)以及职业评估和咨询也同样重要。

在美国每年有100万的心肌梗死生存者，另外还有700万的稳定型心绞痛患者和CABG(1996年367 000名，44%在65岁以下)以及PCI术后的患者(1996年482 000，51%在65岁以下)加入到心脏康复治疗中。目前康复机构并没有得到充分使用，仅有11%～20%的患者接受正规的康复治疗。一个链激酶和纤溶酶原激活物(tPA)的研究(GUSTO)中提到，在美国只有38%的心肌梗死患者接受康复治疗，加拿大只有32%。一项美国全国心脏术后康复治疗调查显示，女性、非白人人群和>65岁的患者接受康复治疗的比例较低。住院接受药物治疗的患者的出院诊断中，心衰占第一位，而在所有的住院患者中，心衰占第四位。冠心病是心衰的一个重要的基础疾病。越来越多的心衰患者(包括心脏移植术后的患者)接受康复治疗，因为它的作用和安全性已经得到证实。据估计有470万的心衰患者需要接受心脏康复治疗。

尽管康复治疗的疗效显著且相对廉价，但是它并没有得到充分的发展(见第104章)。其原因包括：缺少内科医生的建议、无医疗保险、没有病友的鼓励、对康复治疗缺乏认识，自我尊重不够，没有易接近的康复治疗机构。以家庭为单位的康复治疗费用相对较低，术后6个月内有72%的患者、术后4年内有41%的患者应该接受家庭康复治疗。

一、运动训练

可能由于缺少足够的样本例数和(或)随访时间过短、高失访率等原因，目前还没有关于运动训练能降低心肌梗死后的发病率和死亡率的报道，但已有部分研究显示其功效。超过30个大型的前瞻性的随机研究显示，接受运动训练的心肌梗死患者，随访3年后的生存率提高了25%，系统性回顾分析也得出相似的结论。

运动训练显著降低了心肌梗死患者1年的猝死率。但猝死率的降低不能完全归功于运动训练。因为这还包括了其他危险因素的减少。β受体阻滞药和血管紧张素转换酶抑制药能分别降低心梗和心衰患者的死亡率。综合的康复治疗可使心血管病患者的死亡率降低26%，而单纯运动训练仅降低15%。运动训练不能改变非致死性再次心肌梗死的发生率。英国的一项调查研究显示，冠心病患者中，进行规律的轻到中度运动的较无任何运动者，5年的心血管和总体死亡率均明显下降。

这些研究的局限性在于它们的研究对象以中年男性为主，只研究心肌梗死后患者，而且大多数研究(1960－1984年)早于同期的药物和血管重建治疗的研究。然而，最近的一项研究指出，规律的运动训练可以降低心肌梗死患者致死性和非致死性再次心肌梗死的发生率及总体死亡率。

美国健康服务部门的一个临床实践指南《心脏康复》，强调通过康复治疗提高运动耐受力对于心绞痛、心肌梗死、CABG和PCI患者以及心衰和左心室射血分数低下的患者非常有益。运动康复训练尤其对那些因不活动而致运动耐量极低的患者疗效最为显著。对男性和女性及老年人，运动功能和耐量均可得到提高。每周运动3次持续12周以上，可体现出其最持续的疗效。运动强度为心率达到最大心率的70%～85%，持续时间为20～40min。低强度运动当然也可以增加运动耐量。为了提高运动耐量，需要坚持不懈的努力。

在任何随机对照研究中，都没有发现冠心病患者接受运动训练后心血管并发症和其他严重的临床事件的发生率有上升的趋势。一项包含3 932名心肌梗死患者的研究显示，其中745名为冠脉造影证实的冠心病患者，215例为CABG手术后，139例为PCI后，结果显示运动组无运动耐量下降，但对照组也没有运动耐量上升。心肌梗死恢复后，运动训练可以使心肌梗死后患者的运动耐量提高20%，并提高心肺储备，减少和活动有关的症状：心绞痛、呼吸困难、疲劳和跛行。运动训练可以：①提高氧的运输，提高最大心排血量和氧耗量；②降低心率和收缩压，减少静息状态下

和次最大工作量时的心肌氧耗量；③更快的从运动时的心率恢复到静息时的心率。

持久运动与抗粥样硬化、抗缺血、抗栓塞、抗心律失常等一系列生理适应作用有关。然而，目前还没有证据显示运动可以作为一个独立的手段来改变冠脉造影的结果，或是增加冠脉的血流和心肌的氧供以及刺激冠脉侧支循环的形成。然而，一个小样本试验显示了短期持久的运动可以改善冠心病患者内皮依赖的血管舒张效应，全面的减少冠心病的危险因素也可以改善内皮功能，但最终都需要通过临床心血管事件是否减少来加以评判。运动训练尽管能提高心衰患者骨骼肌的功能。但不能持续改善血流动力学和心室收缩功能，运动ECG试验、连续ECG监测和心肌核素显影证实，运动训练 可减少心肌缺血的发生。有些临床随机研究报道，心肌梗死后无论是运动组还是对照组，静息状态的射血分数均能自动发生明显改善，这一点令人怀疑并值得进一步研究。运动训练并不能减少室性心律失常的发生率。

运动训练可以减少冠心病患者心绞痛和左心室收缩功能低下心衰症状的发作。ECG和心肌核素显像的改善为症状的改善提供了客观的依据。运动训练可以使接受药物治疗的左心室收缩功能不全患者的临床症状得到进一步改善。运动训练可以有助于控制体重、降低血脂、降低血压、提高胰岛素的敏感性，亦可以改善血液流变学。

症状的改善和功能状态的提高使得患者能更早的返回正常的工作和娱乐。对于更为严重的冠心病患者，包括高龄患者，运动训练可在一定程度上提高他们的活动量，早日能生活自理。

(一)正规的运动训练指导

个体化的运动方案设计是康复治疗的标志特征。运动训练处方组成包括训练的“剂量”(强度、频率和持续时间)、类型和强度提高的速率。冠心病患者只能以一定的运动强度训练，达到心血管系统恰能承受的范围即可。出院前(出院后早期)的运动训练，可以做危险性分度，为制订最初的运动方案提供依据。对于冠心病患者，用年龄-心率相关曲线来制定运动量是不恰当的。疾病本身、治疗方法、以往的训练量以及患者的适应能力都会影响到运动时心率的改变。

训练所要达到的目标心率主要依据运动试验的结果。尽管前几年制定的目标心率为最大心率的70%～85%，但实际上，50%～70%的最大心率就能达到提高运动耐量的目的，而且对那些没有监护的运动，安全性大为提高。这种提高氧容量的低强度运动训练被越来越多的人接受。尤其对于适应性较差的患者和运动耐量低下的患者。低运动量较为舒服，可以鼓励长期坚持，而训练时间可以不断延长。低、高运动训练量均可提高患者的生活质量。

每次运动训练开始要有一个5～10min的热身运动，比如做些伸展运动，让骨骼肌和循环系统做好准备。接下来的20～40min的耐力训练包括走和跑，或在静止的自行车上做踏车运动，这些运动对技巧的要求很低。

当运动空间有限，“静止”训练就成为首选，如自行车运动、臂力训练、划船训练以及踏车运动。当空间足够大的时候，可选择包含更多人的健身房项目，从步行到慢跑到地板运动。某些运动设备有室内和室外两种。最后的5～10min逐渐降低运动强度，将心率和血压逐渐恢复到运动前的状态。每周3次运动就足够了，更大的训练量不能显著提高机体的氧容量。有氧娱乐运动的项目繁多且在不断改进，它们同样可以提供上肢的训练。随着训练的技巧和竞争性的不同，氧耗量也都不同，所以在训练早期尽量要降低技巧和竞争的要求。

随着训练水平的不断提高，娱乐性运动中的技巧可以影响训练的强度。有趣的耐力训练包括跳绳、骑自行车、溜冰、游泳、划船和跳舞，其中跳绳和游泳运动强度较大，对于技术差的患者，需要格外谨慎。

(二)有氧运动(动力型)和力量训练(等张型)的特点

对有氧运动的生理反应-大肌肉群有节律的重复运动（动力型)-可以依据运动强度的大小，不同程度加快心率，提高年轻和中年患者的心脏每搏量。大多数老年患者以心率提高为主。随着运动强度的增加，收缩压上升，舒张压维持或略有降低，脉压差增大。

力量(等张型)训练仅会轻度增加心率和心排血量。高强度的等张运动会显著提高收缩压，尤其是不习惯运动的患者，会引起心绞痛，心室功能

不全，和(或)心律失常，所以对运动耐量低下的冠心病患者要限制此类运动。

随着有氧运动的顺利实施，对于那些病情稳定的患者可以结合力量训练，以提高肌肉的力量和耐力，帮助他们早日回到日常生活和工作中。研究显示部分冠心病患者可以从轻到中度的耐力性训练中获益。冠心病患者 在有氧训练后，无心肌缺血表现，血流动力学稳定，无心血管相关条件，这些提示耐力性训练是安全的。大多数报道都针对一些70岁以下低风险，左心室功能正常或接近正常，有功能性需氧障碍的男性患者。这种训练能否用于另一些患者(比如女性、高龄的氧耐量异常、中高危险度的心血管病患者)尚不清楚。

(三)上肢、下肢的训练

待定的训练只能针对特定的肌肉群，康复训练应包括上下肢的全面训练。随着下肢的训练，下肢运动心率和血压上升的幅度将有所减少，上肢的运动也只会轻度增加心率和血压，有研究显示，未经过训练的肢体活动后心率和血压增加的幅度是训练后的50%～75%，这是由于整体训练的效果，另外通过训练提高了骨骼肌氧耐量。上肢和下肢均可对有氧训练产生同等效果。

步行和跑步或者静止的自行车踏车训练可以增加下肢的力量，同样上肢的力量训练可以通过重复的健美操、肩关节活动轮圈、机械划船装备和臂测力器来完成。如果用下肢的训练数据来描述上肢的训练量，目标心率应低于下肢的10/min是最合适的。上肢训练负荷通常是下肢的一半。由于所有的职业和娱乐活动都需要上下肢的活动，所以康复治疗应包括上下肢的全面训练。

(四)心血管药物对训练的影响

正在服抗心绞痛药物的患者接受运动训练可以缓解症状并提高活动耐量。尽管β受体阻滞药能降低心率和血压对运动的反应，但它并不能阻止机体运动耐量的提高。为制订运动计划应做运动试验，接受运动训练的患者同样应有药物治疗计划。

(五)运动训练在冠心病患者康复中的作用

在心肌梗死后的头几个星期内，自行车或踏车运动的等级运动试验是安全的。因为抗心绞痛药物会对心率产生影响，所以大多数心脏康复中心以患者运动时出现的症状或体征作为运动的终点。跑步机可以提供不同的速度和坡度，每个阶段连续运动3min，踏车也同样能提供类似的不同等级的运动量(见第16章)。上肢运动试验可用于那些跛行或下肢骨骼、肌肉有障碍而不能做下肢运动的患者。

无论是否经过核素检查，出院前进行运动试验可对危险度分级提供独立的诊断信息。高危患者的特点是运动能力低下[负荷峰值低于4～6个代谢当量(METs，梅脱)]，在低运动水平时即发作心绞痛、缺血性ST段异常和(或)运动性低血压，以及室性心律失常。运动核素检查证实有心肌缺血或运动性左心室功能不全提示预后不良。出院前运动试验还能筛选不需额外诊断试验的低危患者，他们适合于快速康复、早期出院回家并立即恢复心肌梗死前活动(包括恢复工作)。运动试验可以帮助确定安全的活动水平和指导运动康复必需的检测指标，这有助于低危患者开展简单、快速、低廉的康复治疗，也为需要从监督锻炼中获得实质性益处的高危患者节约财力、人力。满意的运动试验以及向患者解释其与在家运动训练的关系，可以减轻心肌梗死患者对体力活动可能诱发的再梗死或死亡的恐惧。这些咨询和解释可使患者早日恢复工作。

(六)康复运动锻炼的安全性

临床实践指南的《心脏康复》对4 500名接受恢复训练的冠心病患者进行了随机的对照研究，结果显示发病率或死亡率并无增加，从而证实了心脏康复运动锻炼的安全性。美国一项含有142个心脏康复项目(1980年和1984年)的调查报告中，非致命性心肌梗死的发病率低[1/294 000(患者/小时)]及心源性的死亡率也低[1/294 000(患者/小时)]，21例心脏骤停者，17例复苏成功。1978年的一项报告也描述了运动锻炼的致命性心脏事件的低发病率[1/116 400(患者/小时)]。训练一旦超过了处方规定的目标心率及平均心脏功能，患者可发生不良事件，主要表现为运动试验中ECG的缺血性改变。没有确切的资料显示ECG监测运动锻炼的安全性及监测水平的有效性。

二、心脏康复治疗的实施

(一)住院患者或住院阶段

对住院冠脉事件的康复治疗,包括患者的体力活动的逐渐恢复(早期活动),以及对患者及其家庭成员的健康教育和咨询。

1. *早期活动* 早期下床活动可减少去适应(deconditioning)的有害性:体力活动能力和最大摄氧量的下降;不能耐受直立,表现为直立性低血压和心动过速(由于低血容量和心血管反射减弱);由血容量与红细胞量的减少不成比例导致血液黏滞度增高;肺通气量下降;肌肉的重量和张力的下降致使肌收缩无效,完成类似的做功需要更多的氧气。

冠状动脉外科重症监护室活动指南要求从初始的低强度锻炼(1～2METs)开始,为恢复工作需要,训练强度在一定的监护条件下也应逐渐加大,以便及时发现不适反应。期间患者可自行进食,生活自理,应用床边便具、床边座椅。坐位时心脏做功低于仰卧位。每日取坐位2～3次有助于改善固定仰卧位时的低血容量及直立性低血压。与剧烈的体力活动相比,重力负荷能更好的避免低血容量、心脏充盈不足、以及不能耐受体力活动时氧转运能力恶化的发生。患者通过四肢的活动来维持肌张力、增加灵活性及关节活动度。激动肺活量的大小对手术后的患者很重要。

与低水平活动量不相符的反应包括:胸部不适、呼吸困难或心悸、心率＞100/min或＜50/min、心电监护示ST段移位、出现心律失常或收缩压下降超过10～15mmHg(1.33～2.00kPa)。虽然,血压下降常常提示存在缺血性心室功能障碍,但必须考虑到硝酸酯、钙离子拮抗药、ACEI的扩血管药物的降压作用。低活动量下收缩压＞180mmHg(24.0kPa)或舒张压＞110mmHg(14.7kPa)是降血压治疗的指征。活动训练中患者无不适反应提示患者可以进行更高强度的活动;出现不相符的反应则要限制活动,重新评估临床未发现的心肌缺血或左心室功能不全的存在。

医院内的训练活动主要是步行,可逐渐增加步行速度及距离。大多数家务活动相当于2～3个MET的运动强度。

遥感心电监测适用于活动时有严重室性心律失常或无症状心肌缺血的患者。心肌梗死患者早期活动及与活动相关的教育方案,稍作改动后,也适用于冠状动脉术后的患者(表60-1)。早期活动的益处包括预防去制约、降低肺不张、血栓栓塞等并发症,减轻焦虑及沮丧感,增强与功能状态有关的健康感。

2. *住院患者及其家属的教育与咨询* 目前住院时间的缩短限制了患者及其配偶、家属获得有关如何帮助其恢复的信息。解释CCU或ICU内患者(或择期行PCI或CABG手术患者)关注的问题,可以使患者放心。教育内容包括解释治疗或手过程术中的问题、测试计划以及熟悉相关器械与步骤,这有助于患者调整到合适的状态。应向患者强调说明,多数限制是临时性的,随着恢复的进展,监护的强度会逐渐降低。

知识的增长能增加患者对健康教育的领悟并增强其执行能力。告知患者治疗方法、目的、剂量、需要达到的效果及其潜在的不良反应,教会患者及家属正确对待新出现的或再次出现的症状,以及如何获得紧急医疗救助,这些都是非常重要的。

(二)非卧床患者或门诊阶段

大约70%心肌梗死后存活的患者年龄都在70岁以下,其中许多心肌血管重建患者是近期发生冠脉事件的低危患者。这类患者出院后不久就可以进行康复锻炼,通常在无监护的情况下就可以很快增加锻炼强度和时间。老年冠心病患者,当合并严重并发症、心肌缺血、心力衰竭、或严重心律失常,或合并有心肌梗死或冠状动脉旁路移植并发症,或有严重心绞痛时,需要在监护下锻炼。门诊康复锻炼需计划的拟定主要依据患者临床状况的好坏以及合并危险因素的多少,同时还要考虑到锻炼项目的特点,患者个人的需求及锻炼所需监护的复杂程度,而不是采用以往固定的锻炼模式和内容。满足患者个体化的锻炼需求比让患者遵从某些特定的锻炼项目来得更为重要。

表 60-1 住院患者康复计划:心肌梗死康复五步骤

步骤	日期	医生的姓名	护士和相关专业人员	监护下锻炼	CCU/逐步活动步骤	教育活动
CCU						
1	-			主动及被动增加肢体的床上活动 教患者做踝关节.脚底的向足背屈曲的活动,清醒时每小时重复一次	部分自我护理 自行进食, 床边摇摆下肢, 床边使用便器, 坐于椅上 15～30min,1～2/d	介绍 CCU 的作用 个人紧急事件,需要时的社会公益服务 床边教育(CCU 工作人员)
2	-			主动活动所有肢体,坐于床边或床边椅上	坐于椅上 15～30min,2～3 次/d 完全自理	介绍康复小组及计划 戒烟教育手册 CCU 转出计划
恢复病房						
3	-			热身锻炼 2～2.5 METs: 伸长[展], 柔软体操 大厅内步行 15～21m(50～70 英尺)并慢步走回	坐在椅子(不限制) 室内步行 监护下活动 若能耐受则下床	正常心脏解剖与功能 动脉粥样硬化的发展 心肌梗死时的表现 冠心病危险因子及控制饮食
4	-			教会脉搏计数 室内活动与体操,3 METs 练习上少数几级楼梯 步行 90～150m(300～500 英尺),2/d 家庭锻炼指导	监护下温水淋浴或盆浴 必要时走廊内步行	心脏病发作时处理: 药物治疗 锻炼 手术 对症状的反应 回家后家庭社区的调整 简化工作技巧(需要时)
5	-			继续以上活动 脉搏计数 上楼梯 步行 150m(500 英尺),2/d 继续家庭锻炼指导;制定出院锻炼计划	继续以前所有活动 出院前运动试验(合适时)	出院计划: 治疗药物,节食,活动 恢复预约会, 安排检查计划 恢复工作 社区资源 教育手册 治疗卡

MET. 极量运动试验;多级运动试验

三、治疗性运动训练

治疗性运动训练需持续 8～12 周。早年,门诊康复锻炼中,心电监测没有广泛应用,后来,应用心电连续监测应用 降低了并发症的发生率。目前尚不能肯定心电监测、密切的医疗监护和(或)不同的锻炼强度是否是保障患者安全的决定因素。最近,在低危患者的监护锻炼中持续心电监测并没有增加患者的安全性,所以现在仅建议在高危患者及锻炼时出现问题的患者中进行心电监测,但有些人仍然建议心电监测的应用应当更广泛些。心电监测的应用往往是基于医疗保险的需要,而不是医疗的需要。可以教会许多没有持续心电监测进行锻炼和自行锻炼的患者检查锻炼时的瞬时心率反应,通过疲劳感估计锻炼强度,监护装置中的除颤器可以作为心电导联间断检测心率反应。对于无监测装置的患者,一项有价值的试验方法就是"谈话试验",即患者锻炼时能与同时锻炼的同伴进行不间断的谈话,说明此时的患者尚未达到缺氧状态,只是表现为呼吸频率加快而已。

高危的冠心病患者需要在他人监护及心电监测下进行锻炼。这类患者活动能力显著下降,左心室功能严重受损,常伴有复杂的室性心律失常、劳累性心绞痛和心肌缺血,低运动量时低血压和(或)锻炼时不能自行监测心率。这类高危患者锻

炼时,心电监测是否需要以及持续时间的长短尚未完全明确,监护下锻炼,尽管应用较少,但其高复苏率仍提示了监护对此类患者的重要性。

早期的家庭锻炼包括逐渐增加步行量、慢跑或逐渐增加静止性自行车锻炼的强度及持续时间。根据不同锻炼强度设计的录像带可以指导患者锻炼的节奏。好的家庭康复锻炼计划包括由康复护理人员及其他专门训练人员策划的交流与管理。尽管最近研究发现在专门的心脏护理人员的管理下进行家庭锻炼,效率高、风险小,但尚没有关于无监护锻炼的长期效果、长期风险及并发症的数据。所有的锻炼治疗都比自发的活动能更快的增加患者的功能储备。有人对一项标准的心脏康复计划、医师监护的心血管风险降低计划及康复医师进行的社区心血管风险降低计划三者进行比较发现:三者的结果没有差异。锻炼监护并不是一个"全或无"的方案,在社区设施的基础上间断监护可能是可行的。家庭锻炼的患者通过电话将锻炼时的心电活动告知监护人员,患者也可以使用较为便宜的心率监测器,或者联合运用这些方法。目前尚不知这些方法是否能增加患者锻炼的坚持性或安全性,许多研究显示单独的锻炼不能降低冠状动脉相关的风险。

作为临床实践指南的《心脏康复》强调了这些心脏康复方法 对病情稳定的患者是安全有效的。通过电话及其他的监护措施可以将恢复对象扩大到更大的群体。但这些心脏康复措施的可行性、安全性及有效性必须通过对更多病情稳定的冠心病患者的多中心研究来评估,尤其是那些老年左心室功能不全及高危患者。

四、锻炼的维持

锻炼可以在家中或社区活动中心继续。由于体力活动对于维持健康是必须的,患者必须进行合理的独立锻炼,锻炼疗法应该具有社会性、娱乐性、便捷性、适宜的。大多数早期活动量限制在7～8个MET的冠心病患者都可以安全的进行无监护锻炼。脱离监护锻炼的患者需要得到关于在家中或社区长期锻炼的辅导。

五、冠心病患者活动的教育与辅导

减少冠脉危险因子的行为疗法使冠心病者能控制疾病、维持健康的生活方式并能增强他们对治疗方案的坚持力。一项含有28个有关教育的对照研究显示:"教育计划已被证明对血压、死亡率、锻炼、(和)饮食有可测量的影响",并对其他参数有积极影响,尽管结论还缺少一致性。联合教育、辅导及行为干预措施看起来最有效。由于很少有研究针对女性和70岁以上患者,故尚不能说明同样的措施对男女和终生的效果都是一致的。冠心病患者致死、致残的危险性是最高的。针对国家干预的目标,心脏康复提供了减少心血管病风险的识别和管理的一体化结构。

没有证据说明冠状动脉旁路移植术能本质上改变患者术后的冠状动脉风险。隐静脉旁路移植术后冠状动脉症状的复发或功能的恶化,主要取决于"旁路"的粥样硬化进展及自身的循环。二级预防的核心组成包括控制血压、血糖和血脂、控制肥胖、戒烟、以及采取积极的生活方式,即使对于高龄患者这些也可能减缓或逆转粥样硬化的进展。临床试验表明,经过这些全面的干预措施后心血管病的发病率及死亡率均显著下降。

社区资源对康复是有帮助的。这些资源包括辅导与指导服务、家庭护理代理机构、工作锻炼的康复服务、冠状动脉康复计划、冠状动脉术后俱乐部。参加社区心脏俱乐部或教育群体可以促进患者的恢复,在这些地方学习实践可降低冠状动脉风险,鼓励健康行为的养成并且有助于维持这些有利的变化。

六、有特殊康复需要的冠心病人群

(一)女性

与男性相比,女性心肌梗死和心肌血管重建后康复效果较差,部分是因为老龄和合并症的存在,同时也反映了她们较少采用有效的治疗方法。尽管锻炼后功能恢复较男性更好,女性仍较少参加心脏康复。心脏康复治疗中,老年患者较少,对妇女有双重影响,因为女性冠心病患者多为老年人。

(二)老年冠心病患者

老年患者在心肌梗死、冠状动脉旁路移植以及介入血管重建中占较高的比例(见第96章)。目前适合心脏康复的患者中,半数以上的人>65岁。心肌梗死及心肌血管重建的并发症在老年患

者中更常见；随着住院时间的延长，并发症逐渐加重，而早期活动可以限制功能恶化和减轻情绪消沉。学习保存体力的自我护理及家务劳动有助于维持生活自理，这对老年患者很有价值。控制常见的冠状动脉危险因素是可行而有效的，这些危险因素对老年患者冠心病的严重程度及发病率有很大影响。

老年患者发生冠状动脉病变后的致残率很高。在缺血事件后，他们不太容易适应。部分原因是他们以前的适应性就较差。尽管很少有随机研究验证老年患者的多因素康复锻炼的安全性及有效性，但已有的研究显示，老年患者可以从锻炼及二级预防中获益，独立生活能力及自尊心也会得到提高。

老年患者与年轻患者有相同的可训练性，老年女性与男性可获得相同的改善。出院后锻炼12周后能力提高10%～60%不等。约一半>70岁的心肌梗死患者出院前可以进行运动试验，这可以对患者进行精确的危险度分层并开出合适的运动处方。还没有任何心脏康复研究显示，运动锻炼会增加老年患者的并发症及不良后果；尽管如此，较低龄患者，老年患者极少参加康复治疗，且较少在医生建议下进行锻炼。而老年女性比老年男性更低。已报道的研究显示老年患者的高锻炼坚持率(90%)，会显著降低多冠状动脉危险因子。同时也会给患者带来心理上的益处，如减少社会孤独感及沮丧感。

老年患者热身运动和放松运动较为重要，因为老年人心率从运动水平到正常水平较为缓慢。对于许多老年患者来说，步行能提供足够的锻炼刺激，因为步行能保证足够的有氧代谢能力。跑跳及其他高强度活动应当受到限制，以免发生骨骼和肌肉并发症。步行、骑自行车和(或)在浅水中行走可以改善因年龄而下降的关节活动度；增加神经肌肉的协调性、平衡能力、稳定性，减少跌倒的机会，增加耐力。

(三)心力衰竭的冠心病患者

心力衰竭患者运动能力的受损部分是因为骨骼肌血供不足，除运动时心排血量不能增加外，另一重要因素是外周血管阻力不能下降及右心功能不全(第24章)。心排血量正常的心衰患者运动时功能储备常常增加，而严重血流动力学障碍的患者则不能。左心室收缩功能障碍合并心肌缺血可能会限制患者的锻炼潜能，左心室射血分数预示运动能力及锻炼后改善的潜力，而有些左心室功能不全的患者具有正常的运动能力，没有临床症状。多数关于心衰与中重度左心室收缩功能不全的患者运动研究并没发现左心室容量、室壁厚度及功能的下降。一项关于中到重度心衰患者的临床锻炼的回顾性研究显示：锻炼使患者 VO_2 峰值增加17%～37%，症状减轻，生活质量评分也有提高，没有不良反应。一项关于心肌梗死后射血分数值<40%的临床随机对照试验显示长期家庭锻炼可以减轻心室不良重构，甚至提高左心室功能。外周(骨骼肌)适应性提高了运动耐受力，运动锻炼从本质上纠正了慢性心衰患者的骨骼肌氧合能力。运动锻炼还提高了外周动脉的内皮功能，增强了ACE I对症状和功能的治疗效果。即使功能状态的微小提高都对患者的生活质量产生可喜的影响，尽管没有大样本试验研究显示存活率的改变，但有报道其微小提高可以改善临床结果。重要的是，目前大多数的研究越来越多地使用β受体阻滞药，无论是监护下锻炼还是家庭锻炼，轻到中度的锻炼都是有益的，虽然在高危患者中可能会发生不良反应。总体而言，运动锻炼对提高运动能力及改善生活质量是安全有益的。

尽管左室收缩功能不全的患者的早期锻炼主要是在监护下进行的，甚至是在持续的心电监测下；一些试验还是认为无监护的中等强度的锻炼是安全有效的。监护锻炼及需要心电监测的最佳持续时间仍未明确，但应该根据与锻炼相关的缺血和(或)心律失常等临床表现来决定。

105位准备接受心脏移植的可以下床活动的患者中，训练时的目标心率接近 基线运动试验确定的无氧阈值，68位病情稳定的患者有38位接受了没有监护下的行走训练后，他们的最大氧耗量和最大运动耐量均明显增加。在平均6个月后，38名中的31名症状明显改善，而不需要接受心脏移植，这种改善一直持续到2年后。

这些患者其他的康复治疗还包括提倡简单工作，尤其是放慢生活节奏、尽可能坐着工作胜于站着、活动期间要定期休息。

(四)植入起搏器和除颤器的患者

训练量的制订要根据起搏器的特征而定(见

第 31、32 章）。由于大多数患者接受的是频率反应性起搏器，运动试验可以确定感应器对运动强度的适当反应，并根据需要重新调整起搏器程序。

植入除颤器的患者，其运动的目标心率设置的范围应低于除颤器启动阈值心率 20～30/min。这可以保证正常工作和活动。此外，还必须保证一起参加运动训练的患者，不因身体接触到其他植入除颤器者，受对方身体中的除颤器放电的影响而受影响。

七、冠心病的心理康复

社会心理因素对冠心病患者的预后起重要作用（见第 10 章）。尽管以前 A 型行为就受到重视，但目前A 型行为的敌意成分被视为最不利的因素。经常生气和敌意似乎会增加发病率和病死率。

其他的主要社会心理问题包括：焦虑、忧郁、自卑和依赖性。对症状的否定可能延误治疗。对疾病有客观正确的认识对冠心病预后是有利的。焦虑是住院后最初的心理表现，与惧怕死亡有关，因担心不能再恢复以前的家庭、职业和社会地位。可能发展成抑郁症。焦虑和忧郁对心肌梗死患者的生活状况的调整、重新恢复工作、性能力和社会活动都非常不利。30%～50%的患者在心肌梗死前就有抑郁。抑郁使心肌梗死和冠状动脉旁路移植后患者的发病率和病死率增加。在心肌梗死后的最初 6 个月内，有抑郁症患者的病死率要比无抑郁症的患者高 5 倍。抑郁会带来与社会的隔绝，它是一个独立的危险因素。独居患者 6 个月的病死率比有家人同住的患者要高 2 倍（16% vs 8%），对孤独的冠心病患者的随访，5 年病死率为 50%，而良好融入社会者仅为 17%。孤独对预后的影响似乎与左心室射血分数及其他精神社会方面因素无关。心肌梗死后抑郁和孤独的患者的生存率明显降低。

许多心肌梗死或心肌血管重建后的患者尽管体力上得到了成功的恢复，但仍残留心理障碍 。减少此并发症的两个主要方法是教育咨询和开始恢复体力活动。许多患者在精神社会方面存在缺陷，因为他们对心肌梗死过于恐惧，担心会猝死。恢复体力活动有利于安全感和自信心的恢复。在随机研究中，积极参加活动的患者能更早地恢复性生活、工作以及享有接近正常人的生活方式，在工作能力、收入和工作责任方面也会更快的进步。即使是低强度的运动，对体力和心理都有益，尤其对病情较重的高龄冠心病患者，虽然缺少对比研究。运动、教育和咨询的综合作用对改善的社会心理有益，尽管具体的益处尚不确切，但它们有助于判断孤独的冠心病患者的预后。

八、冠心病康复对职业的影响

对于心肌梗死或心肌血管重建的非老年患者，心脏康复的主要目的是让其再次回到工作岗位，必要时，需改变工作，并在经济和社会心理上获益。20 世纪 80 年代，80%的 65 岁以下的无并发症的心肌梗死患者在 2～3 个月内恢复工作，大部分是以前的工作。尽管如此，失业率还是很高，6 个月～1 年高达 20%。虽然还缺少有关失业与有并发症和功能不全心肌梗死的对比研究，但据估计仅有 25%～33%的患者可恢复工作。

尽管 CABG 患者的症状得到了明显的缓解，但功能的恢复、生活质量的提高、娱乐活动的参加、重返工作的比例比预期的要少得多。据冠状动脉外科研究（CASS）报道，药物治疗组和手术组患者能继续工作超过十年的比例无差异。尽管 PCI 组患者能更早的恢复到工作中，PCI 患者和手术组患者的重返工作比例也无差异。有些报道提及，PCI 后，尽管部分患者体力上已经可以承担工作，但是他们缺少重新工作的信心。

大多数研究显示重返工作的绝大多数甚至全部都是男性；最近的研究还显示女性接受 CABG 后需要更长的康复期，再返回工作者较少，具体原因是因为性别差异还是年龄或情绪抑郁的差异还有待进一步研究。

对 65 岁以下的心肌梗死或心肌血管重建的患者，决定康复治疗的经济效益时，应全面考虑一些间接的医疗费用包括工作能力的下降、收入的减少、福利和失业救济金及医疗保险等问题。提前丧失劳动能力，而需从美国社会保障体系领取保障金的主要原因是冠心病，在接受残疾保障金的男性和女性中，几乎 1/4 的人是因冠心病永久性丧失了劳动能力。

恢复工作和回到以前的生活方式与症状和功能恢复的相关性欠佳，其中，社会心理因素是最主

要的原因。因为，目前美国只有15%的人从事体力劳动，很少有人由于心绞痛或心衰本身导致无法重返工作。许多非医疗因素妨碍了患者重返工作：高龄、不工作仍有足够的收入、焦虑或抑郁、与活动有关的症状、较低的社会地位和教育、强体力工作者（蓝领工人更多见）的恐惧——冠心病与工作有关。冠心病后6个月仍没有返回工作的患者以后再工作的可能性就很小了。

用以划分危险度的运动试验对患者工作能力的鉴定是有帮助的；它可以提供一个相对准确的功能评估，帮助患者、患者家庭、医师和单位缓解对疾病的焦虑，证实患者工作的能力和安全性。一项随机对照研究显示，低危险度患者在完全理解再次工作的可行性后，心脏康复的疗程缩短了32%。运动试验正常的患者均能适应静态和动态工作。手臂测力计是主要以手臂从事工作的职业进行评估最好工具。

另外，几乎所有的职业，工作都是间断的，所以工作时对心肌的要求要低于持续运动试验时的要求，心排血量、血压和氧耗量在持续工作2min后才达到一个持续较高的水平，这就解释了轻度心肌受损患者在有足够的休息间隙时，就能够胜任持续时间较短的但强度较大的工作。全日制工作的工作强度建议在负荷测定量的30%左右。相关指南可以帮助医师制订冠心病患者的工作强度。

其他非医学因素也可以影响心肌梗死或心肌血管重建患者的就业率，比如经济因素，还有社会因素、患者的劳动能力、失业后所得的经济补助。几项研究表明患者术前对重返工作能力的认可是决定术后再次工作的最重要的因素。

心脏康复有利于雇主的利益，具体体现在患者能更早的重返工作、较少工作能力的丧失、更少的旷工、支付更少的医疗开支及残废救济金和新人员培训费用，提高了生产效率。所以，雇主应该鼓励冠心病患者将康复治疗作为保健治疗计划的一个组成部分。

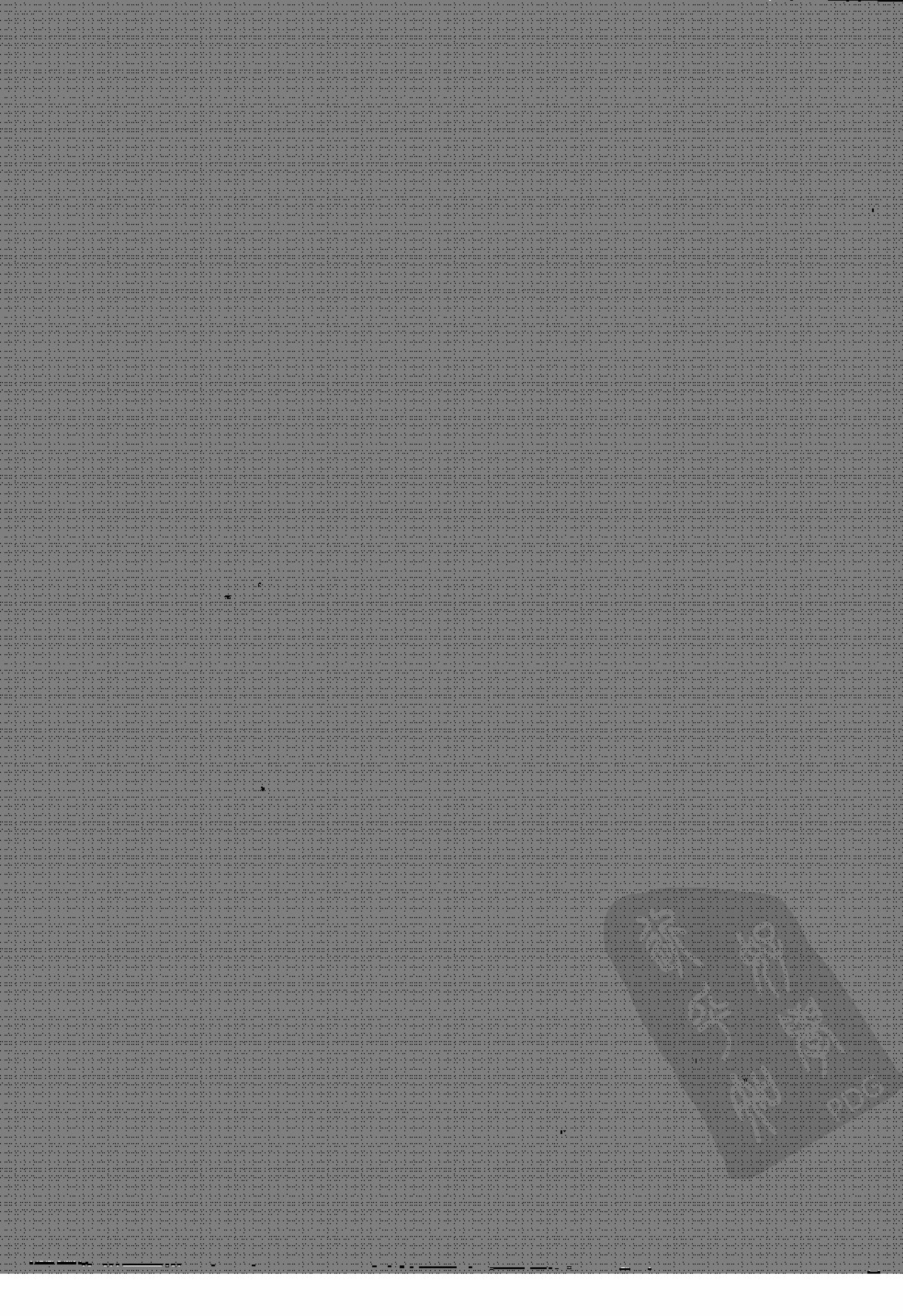
参考文献（略）

见本书所附光盘



第七篇

高　血　压



第61章　高血压:流行病学、病理生理、诊断和治疗

William J. Elliott/Gearge L. Bakris/Henry R. Black

(马玉玲　译　孙静平　校)

一、定义 / 1422
二、流行病学和危险因素 / 1423
三、经济学 / 1424
四、病理生理 / 1424
　(一)交感神经系统和肾对钠的处理 / 1424
　(二)肾素-血管紧张素-醛固酮系统 / 1425
　(三)血管升压素 / 1426
　(四)内皮素 / 1426
　(五)一氧化氮 / 1426
　(六)离子转运异常 / 1426
　(七)细胞外容量的动态平衡 / 1427
　(八)原发性高血压 Na^+ 潴留的机制 / 1427
　(九)胰岛素抵抗 / 1428
　(十)遗传因素 / 1428
五、高血压的诊断 / 1429
　(一)测量血压的技术 / 1429
　(二)家庭血压测量 / 1431
　(三)动态血压监测 / 1431
　(四)白大衣性高血压 / 1433
六、高血压患者的评价 / 1434
　(一)所有高血压患者的常规评价 / 1435
　(二)心脏的评价 / 1436
　(三)肾脏的评价 / 1437
　(四)血管的评价 / 1437
　(五)其他方面的评价 / 1438
　(六)有关高血压病因鉴别的评估 / 1438
七、高血压的治疗 / 1442
八、药物治疗 / 1447
　(一)降压药物的分类 / 1447
　(二)替代与临床终点 / 1447
　(三)初始药物治疗 / 1448
　(四)治疗期间的降压目标 / 1451
　(五)制定降压方案时须考虑的因素 / 1452
九、总结和建议 / 1464
十、结语 / 1465

高血压是导致美国人就诊最常见的病因。它是全球发病和死亡的最主要的原因之一。预计到2020年,它将逐渐成为世界范围内的主要的公共健康问题。高血压除了直接导致病死率增加以外,它也是引起多种心血管(CV)疾病发展的重要的危险因素(指个体或人群的一种状态或特性)(表61-1)。

表61-1　与高血压相关的危险

脑血管病
冠心病
心力衰竭
肾功能不全
外周血管病
过早死

所有医护人员日常遇到的患者都可能从降低血压获益。这些受益者不仅包括确诊的高血压患者，而且也包括那些比“理想”或“正常”血压者有较高的心血管事件危险性的高血压前期的患者[指收缩期血压 120～139mmHg（16.0～18.5kPa）或舒张期血压 80～89mmHg（10.7～11.9kPa）]。由于临床试验已经证明降压治疗的益处大、药物治疗的安全性及有效性高，所以在未来的 10 年内，更多的患者成为抗高血压药物治疗的对象。此外，许多人，尤其是大部分 40 岁以上的非高血压药物治疗适应对象的人，可以从改变生活方式中获益，这也许是安全、价/效比合理的降压方法。许多降低血压或减慢血压升高速度的治疗性生活方式的改变，应该尽早地融入每个人的生活方式中。

本章节将综述血压升高的危害，讨论高血压的病理生理，分析当前正在使用的和推荐的测量血压及评价患者的方法。高血压的药物和非药物治疗，将根据临床试验提供的大量结论以及对血压升高机制的深入了解而得到的降压新方法开展讨论。分子生物学技术和遗传学在高血压中的作用大大增强了医生对高血压复杂性的认识。

高血压是循环调节功能异常的结果。现行的、经典的镶嵌学说是 1949 年由 Irvine Page 首先提出，依据现代高血压病因方面的知识，它仍然被大家广为接受，人们不再仅简单地期望能解释为什么某个人的血压会升高，更不会认为某一种治疗方法对大多数高血压患者都能奏效。

虽然在确定与血压升高相关的危险因素、不断研究多种降压方法及确定这些方法确能减少死亡和其他“硬终点”等方面取得了很多成果，但是血压控制的情况仍不理想。全国范围内最新调查的初步数据表明，美国 18～74 岁的高血压患者中，仅有 34% 的血压达标，即＜140/90mmHg（18.7/12.0kPa）。血压控制不良率在 75 岁以上的患者中甚至更高；有些患者的血压须达到比“控制”的域值更低，特别是对糖尿病（DM）患者和（或）伴有蛋白尿的肾病患者。在控制高血压方面，虽然美国做的普遍要比其他国家好，但都还需要改进。否则，预计 2010 年会有 12 亿高血压患者，这将造成更高的发病率和死亡年龄的提前，而这些情况大部分是应该可以预防的。

一、定　　义

血压是经常变化的，无论采用什么样的标准来定义高血压都是武断的。在过去几十年中，确诊高血压的底限已经从 160/95mmHg（21.3/12.7kPa）降到 140/90mmHg（18.7/12.0kPa）。尽管还存在一些争议，但是大多数权威组织已在一些重要的原则上达成共识：

• 无论是收缩压还是舒张压升高，都应诊断为高血压。

• 仅根据血压水平，将一个个体定义，或者归类为是或不是高血压都太过简单，这忽略了是否存在危险因素、并发 症和靶器官损害（TOD）对评价患者预后、最终指导治疗的价值。所以，当前所有的指南都采用了更详细的危险分层系统。高血压的诊断完全基于诊所测量的血压值，尽管家庭和动态血压的测量相同，但较所定的阈值低（表 61-2）。虽然家庭或动态血压的测量有时也是有用的，但作为对大多数个体的诊断方法来说，它不适合常规应用。诊所测量值仍然是标准。在某些特定情况下，特别是某个体声称其诊所外测量值多是“正常的”时候，那么也可以采用诊所外测量值。

• 由于血压值仅能评价血压升高造成的相对危险性，所以给血压升高的患者选择治疗方法时，不能仅简单地注重血压的水平，也要注重伴随的心血管危险性。这就要求选择方法应结合血压水平和其他危险因素来评价患者面临的不良事件所带来的绝对危险性。如美国高血压预防、检测、评估和治疗联合委员会的第七次报告中（JNC 7），在高血压分类和危险分层的方案里（表 61-3），从正常、高血压前期到 1 或 2 期高血压，随着血压的升高，相对危险性增加。

高血压的分类是按照 JNC 7 建议的分期还是按照世界卫生组织/国际高血压协会（WHO/ISH）的分级并不十分重要。对高血压患者的评价和指导较血压数值本身更为重要。从一些定量危险预测值的分析可以看出，治疗前的血压并不影响整体危险，关键是治疗后血压是否＜140/90mmHg（18.7/12.0kPa）。

表 61-2 “正常”与“异常”血压的阈值范围比较(mmHg)

来源	诊所测量值	家庭测量值	动态血压测量值
JNC 7	140/90		
Tsujji, et al	140/90	137/84	
DeGuademaris, et al	140/90	127/83	
Pickering	140/90	135/85	135/85
Staessen, et al	140/90		133/82

1mmHg＝0.133kPa

表 61-3 心血管危险分层以及与起始治疗决策的关系

血压类型	血压范围(收缩期血压舒张期血压 mmHg)	调整生活方式	考虑开始药物治疗	
			非强制适应证	强制适应证(见表 61-22)
正常	＜120 和＜80	鼓励	非强制	有其他情况时强制
高血压前期	120～139 或 80～89	建议	非强制	有其他情况时强制
1 期	140～159 或 90～99	建议	大部分患者噻嗪类利尿药,其他药物根据需要	强制适应证的药物,噻嗪类利尿药,其他药物根据需要
2 期	≥160 或≥100	建议	大部分患者需两种药物联合应用(通常为噻嗪类利尿药加其他药物)	

1mmHg＝0.133kPa

二、流行病学和危险因素

内科医生很少只关注降低已升高的血压,因为血压增高常与特殊的症状或体征有关。相反,高血压需要治疗是因为升高的血压能导致发病率和死亡率增加(见表 61-1)。

这些危险在许多流行病学研究中得到充分阐述,从最早的 Framingham 心脏研究中心,到现在的广泛研究。荟萃分析已充分表明,无论西方还是东方人群,血压水平与脑血管疾病、冠状动脉疾病(CAD)之间有明确的、持续的关联。另外,血压与左心室肥厚(LVH)、心力衰竭(HF)、外周血管疾病(PVD)、颈动脉粥样硬化、肾脏疾病和亚临床心血管疾病直接相关。心血管危险因素趋向于群发,所以,与血压正常者相比,高血压患者更易伴发 2 型糖尿病(DM)或脂质代谢紊乱,特别是三酰甘油升高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低。胰岛素抵抗也是常见问题,它也许是高血压和肥胖合并存在的最常见的结果。

美国从 1993 年起,在高血压诊断的方案中,收缩压便和舒张压得到相同的重视。多个原因表明收缩压升高是公共健康的主要问题。Framingham 终身危险性的研究结果发现,55 或 65 岁以上的男性或女性,90％患有高血压;其中 65～89 岁的人群中,87％的男性和 93％的女性高血压患者为收缩期高血压。收缩压比舒张压更难控制。更重要的是,对于 50 或 60 岁以上的人,收缩压比舒张压可更好地预测心血管和肾脏事件,是靶器官损害的良好的预测指标。总的来说,收缩压每升高 20mmHg(2.67kPa),可使心血管危险性增加一倍。

有些人认为不应该测量舒张压,也许应该测量脉压差(PP)。脉压差,即收缩压和舒张压之差。最近对 61 个、包括 100 多万人的流行病学研究荟萃分析后发现,脉压差预测危险的价值并不比收缩压高。宽脉压,除非是由于主动脉关闭不

全或动静脉畸形，常是大的中央动脉顺应性（僵硬程度）减退和明显的动脉损伤的临床标志。对于各种水平的收缩压[甚至低于 110～130mmHg（14.7～17.3kPa）]，60 岁以下的人群中随着舒张压的增高，危险性几乎没有变化。如果收缩压＞140mmHg（18.7kPa），人们就不应该忽略舒张压的升高，特别是对年轻患者。迄今为止，没有一个高血压的分类系统，如高血压的定义、危险分层或推荐治疗，包含了脉压差这个概念。脉压差作为判断预后的指标，还需要更多的数据和证据。

除了高血压脑病以外，血压升高本身几乎不（即使有，也很少）引起传统意义上的临床症状。然而，由于不断出现耐受良好的新药，评价不典型症状的方法日臻完善，需要对上述结论重新评价。比如高血压患者，服用了血管紧张素受体拮抗药（ARB），与服用安慰剂的患者相比，几乎没有不良反应（特别是头痛）。此外，在轻度高血压治疗研究（TOMNS）、高血压理想治疗研究（HOT）中发现，血压最低的患者症状最少。这些研究使用了很多药物来降低血压，结果显示降压不仅安全，而且当血压降至较低的水平时，患者感觉更好。高血压患者不可能在一个较长时间内一点症状也没有。

三、经　济　学

在美国，高血压药物治疗的费用问题越来越受到重视，在其他国家和地区也已成为关注的焦点。在药物选择方面，无论如何细致、药物如何适用，但如果患者不采纳，那么没有一种方案能发挥作用。而且，如果一种抗高血压药物尚未出现在国家或保险公司的目录上，那么患者在接受这种药物治疗时，费用就不能落实，患者就不愿意或不能使用这种药物。在治疗的初始阶段，选择价格便宜的普通药物，除了 ARBs 以外，每一类降压药都有可选择的药品。一般来说，品牌的钙拮抗药（CAs）是最昂贵的，接下来是 ARBs 和血管紧张素转换酶（ACE）抑制药。现今可使用的大多数固定剂量的复方制药，其价格低于所含成分单独购买时的价格。含有噻嗪类利尿药的固定剂量的复方制剂也是常用的，其价格不高于单独使用的非利尿药。

高血压治疗的经济学分析必须包括除了药物支出、患者访视或各种实验室检查外更多的内容。对于许多患者（特别是高危患者），因为嫌麻烦或价格问题而不愿意接受有效治疗，发生的与高血压有关的并发症，将会付出更昂贵的代价。在美国，2003 年治疗高血压的费用中，用于治疗心血管疾病的约为 503 亿美元，280 亿用于治疗肾脏疾病。大约 36%的费用用于降压药物；如果在高血压的治疗中，能更有效的控制血压，减少心肌梗死（MI）、心力衰竭（HF）、卒中和终末期肾病（ESRD）发生的危险，这一部分费用和整体费用都会降低。

四、病 理 生 理

高血压是血压调节紊乱，可由多种因素所致。血压的调节涉及复杂的多系统的相互作用，包括肾脏、中枢神经系统（CNS）和外周神经系统（PNS），以及遍布全身和多个器官的内皮系统，如肾上腺和垂体。当肾单位的数量较少而易于引起高血压时（可以是出生时低体重，或是解剖的原因），心脏就成为这些系统所介导的多种变化的靶器官。局部和全身分泌的激素也可以帮助调节血压。在有高血压遗传倾向的人群中，调节血压的多系统失衡。交感神经系统（SNS）、肾素血管紧张素-醛固酮（RAA）系统，血管加压素（VP），一氧化氮（NO），多种血管活性肽，包括内皮素、肾上腺髓质激素以及心脏和其他不同细胞（如内皮细胞和平滑肌细胞）所分泌的物质，来调节这些系统的反应，帮助维持血压适应相应的体力和脑力活动。这些系统也影响肾脏处理钠（Na^+）和血容量的能力，而钠（Na^+）和血容量是调节血压最基本的要素。

（一）交感神经系统和肾对钠的处理

由于交感神经系统和肾素血管紧张素—醛固酮系统只能短时间内调控血压，最终只有肾脏能够长期控制血容量和血压。颈动脉窦和主动脉弓的高压压力感受器对全身血压的急剧升高作出反应，这种作用是通过副交感神经系统和中枢神经系统（CNS）交感传出抑制的介导而引起的反射性迷走性心动过缓来调控血压。由于心脏交感神经系统的抑制、心钠素（ANP）释放的增加和血管加压素（VP）释放的抑制使心率（HR）增快而使在心房、心室的低压心肺感受器反应性地增加心房充

盈压。这些反射大部分由中枢控制，特别是髓质脊部的孤束核。这种血管收缩中枢也接受来自于边缘系统和视丘下部的传入信息，对情感或心理变化发生反应。

刺激交感神经系统使外周血管收缩、心率加快、肾上腺释放去甲肾上腺素增加，最终使全身血压升高。交感神经系统活性的增加参与局部血管增厚和僵硬的调控。肾交感传出神经被激活后引起肾内血管收缩、肾血流降低、肾血管阻力增加。肾交感神经还直接刺激 Na^+ 的重吸收以及促进肾小球旁细胞肾素的释放。所以，交感神经系统和中枢神经系统共同调控肾处理 Na^+。

已知原发性高血压，特别是年轻人和高血压前期[120～139mmHg(16.0～18.5kPa)/80～89mmHg(10.7～11.9kPa)]患者中交感神经系统活性增强。在新近诊断的高血压患者中，存在心率增快、心排血指数增加等血浆去甲肾上腺素水平增高的特征。这些患者的血压在情感变化(如心算)和物理刺激(如浸泡于冰水中)时异常增高。此外，这些患者中还有一部分表现为血浆肾素水平升高，这表明肾素的分泌对β肾上腺素能的刺激。

在一些高血压患者中，压力感受器敏感性的降低可能导致交感神经系统的异常反应，从而引起血压的增高和心率的变化。交感神经系统的活性在某些高血压的高危组中也升高，包括美国黑人，肥胖或胰岛素抵抗，摄入或吸入某些药品如烟碱、乙醇、环孢素和可卡因等。极小一部分高血压患者是由于脑神经和(或)血管穿过的脊椎侧孔受压，引起 SNS 活性增加。在极罕见的情况下，给这些神经选择性地减压可以改善高血压的症状。高血压患者肾交感传入神经也可以导致 CNS/SNS 的激活。在高血压的动物模型中，肾交感神经切除可以降低血压。

交感神经系统(SNS)对肾 Na^+ 处理的影响也已有详细的研究。几个经典的研究发现，在预先设定的 Na^+ 负荷状态下，SNS 的活性增加与血压的急剧升高有关。有时，原发性高血压伴发肾衰竭的患者，在接受正常血压供体的肾移植后，其高血压可以被治愈。

大部分权威人士认为肾性高血压的机制是 Na^+ 排泌受损。这种损伤与近曲小管和远曲小管中各种 Na^+ 交换的基因改变有关，最终导致对 SNS 和 RAA 系统刺激的反应发生改变。流行病学研究表明在各种人群中，惟膳食中 Na^+ 浓度与高血压的发病有关，尽管限制钠盐摄入是否能降低血压仍存在争议(见下页)。限 Na^+ 和(或) Na^+ 负荷的干预性研究已经显示许多高血压患者是"盐敏感型"：即盐负荷后血压升高。另外，给原发性高血压患者盐负荷可引起体内总 Na^+ 聚集增加。3 种与儿童高血压有关的遗传性疾病(Liddle 综合征、盐皮质激素增多综合征、糖皮质激素有效的醛固酮增多症)都与肾脏重吸收 Na^+ 增加有关。基因缺陷所引起的肾排泌 Na^+ 的能力下降并不能解释下面几种现象：

- 年轻的高血压患者排泌 Na^+ 的能力正常或增强；
- 血压正常高限的患者存在低血容量；
- 近 40% 的高血压患者血压并不随着 Na^+ 负荷而改变("盐抵抗")；
- 盐敏感性高血压的发生频率和程度都随着年龄的增加而增加；70 岁时，大部分高血压患者属于盐敏感型。

事实上，许多荟萃分析提示限钠并不重要，特别是对正常血压者或年龄＜40 岁的高血压患者。所有这些都说明，高血压患者的排 Na^+ 受损属于获得性的，而不是先天缺陷。然而，肾脏处理 Na^+ 的异常是许多高血压患者的发病机制，但可能不是所有血压升高者的发病机制。

(二)肾素-血管紧张素-醛固酮系统

肾素-血管紧张素-醛固酮(RAA)系统是调节血容量和血压最重要的生理性调控系统之一。血浆血管紧张素原主要从肝脏释放，在来源于肾脏的肾素作用下分解并产生血管紧张素Ⅰ，后者在血管紧张素转换酶的作用下，进一步降解为血管紧张素Ⅱ(AⅡ)。除了系统 RAA 系统外，现已证明在血管、心脏、肾脏和其他组织中存在局部 RAA 系统，在这些部位，RAA 系统可介导独立于循环肾素或血管紧张素原水平的局部作用(如组织重构)。

AⅡ的作用大部分是由 AT_1 受体介导的。刺激 AT_1 受体的表达可引起血管收缩、血管平滑肌增生、结缔组织沉积、LDL-胆固醇向动脉中层转移、内皮功能抑制、心脏收缩功能增强、刺激

CNS、NO产生、醛固酮和VP释放、肾小管吸收Na^+以及口渴。在肾脏内，AⅡ对AT_1的刺激也可导致肾血管收缩（特别是出球小动脉和直肠小血管）、肾血流下降和肾血管阻力增加。血管紧张素Ⅱ也能增加Na^+的重吸收。两者均是通过增加醛固酮的释放和直接作用于近曲小管而产生作用。此外，AⅡ还能增加肾小球反馈反应的敏感性。

血管紧张素受体亚型2（AT_2）也能被血管紧张素Ⅱ刺激。这些受体的激活主要见于胎儿时期，一些实验发现，AT_2受体的激活产生完全相反的作用（与AT_1受体激活相比）。AT_2受体激活在健康成人，甚至在患有心血管系统疾病的成人中的作用正在积极地研究中。

RAA系统在原发性高血压中的作用是很复杂的。约20%的高血压患者血浆肾素活性（PRA）升高；而大部分患者PRA是正常（约50%），或降低（30%）的。然而，在许多正常血浆肾素水平的患者，相对于整个机体Na^+水平，PRA有不成比例的升高。高血压患者PRA水平也是随着体内钠耗竭和钠灌注的变化而变化。此外，这些患者的血压常在使用了ACE抑制药或ARBs后下降。

不同个体的肾脏中肾单位的异质性是造成人群中PRA水平及钠摄入变化很大的机制。根据这一假设，缺血的肾单位分泌过多的肾素，而其他高滤过的肾单位分泌的肾素较少。缺血肾单位分泌的肾素进入循环中，产生AⅡ，从而引起其他高滤过肾单位不相适应的血管收缩和Na^+再吸收。所有这些，最后导致钠潴留，引起高血压。

不幸的是，这只能是部分解释，因为在美国黑人和老年人中，PRA的水平相对较低，而这两类人群中高血压发病率和与高血压有关的并发症均较高。然而，低PRA水平并不意味着RAA系统没有被激活，因为单从血浆肾素活性的水平并不能说明RAA系统在组织中和局部的作用状态。

（三）血管升压素（Vasopressin，VP）

虽然VP在原发性高血压的发生过程中并不发挥作用，但是在维持业已形成的高血压，特别是在美国黑人的高血压中却起着重要作用。对给予高盐饮食（抑制RAA系统）和服用可乐定（抑制SNS）的美国黑人，选择性地抑制V1A受体可使收缩压降低8～12mmHg（1.07～1.06kPa）。这种现象在高加索人中没有发现。根据精氨酸血管加压素（AVP）、AⅡ和内皮素在细胞生长和血管反应过程中的相互作用，AVP可能对于上述激素的其中之一有促进作用。

（四）内皮素

内皮素是人体内最强大的内源性血管收缩物质。与AⅡ相对照的研究表明，内皮素家族不仅具有与AⅡ类似的细胞作用，而且这两类激素共同协作，加强彼此的血管和细胞作用。然而，除此之外，内皮素在原发性高血压的病因中地位有限，但在肺动脉高压、环孢素引起的高血压、肾功能减退以及心力衰竭患者的血压维持中具有特殊的作用。

环孢素通过内皮素这一机制表现出收缩肾脏的入球小动脉及引起肾功能减退的作用，钙离子拮抗药和内皮素受体阻断药能阻止这种作用。另外，内皮素A受体对于维持心力衰竭患者较高的肾灌注压，也具有重要的作用。

（五）一氧化氮（Nitric Oxide，NO）

一氧化氮是内皮产生的主要的内源性血管扩张物质，用来应对血管收缩性激素（包括AⅡ），在维持正常血压中发挥了至关重要的作用。动脉粥样硬化或遗传编码异常所引起的NO释放或合成减少，均可促进动脉粥样硬化和高血压的发展。NO作为稳定平衡因子，维持正常血压以使各个器官能保持必需的灌注压，以免靶器官遭受损伤。它平衡血管收缩性激素和细胞因子，如AⅡ、血小板源性生长因子（PDGF）、肿瘤坏死因子α和其他刺激其释放的激素。与能产生NO的动物相比，没有合成NO能力的转基因动物模型的特征是，血压异常增高，且较早地死于心血管疾病。

此外，NO在胰岛素抵抗人群的高血压发病机制中也起重要作用。对于胰岛素和NO相互作用的潜在机制和影响，已在健康人群和胰岛素抵抗患者中开展了广泛的研究。遗传性和（或）获得性NO合成障碍，可表现为中央型缺失而触发许多胰岛素抵抗状态的代谢性、血管性和交感神经性异常的特点，所有这些都可导致发生心血管疾病（CVD）倾向。

（六）离子转运异常

在易患高血压的人和动物中，许多饮食因素

影响了 SNS、CNS 和 RAA 系统。高 Na^+、低钾(K^+)摄入,低 Ca^{2+} 和(或)Mg^{2+} 的摄入能升高血压。从高血压和糖尿病及非糖尿病高血压的动物模型中得到的切实证据表明高血压的发生和恶化与细胞内 pH 的变化有关,而这种 pH 的变化与电解质成分的变化相关。这些观察结果已经引发了一些关于离子间相互作用重要性的假设。

许多研究者已经报道,高血压或糖尿病患者,与年龄、性别相匹配的正常血压或非糖尿病的对照组相比,其细胞中游离 Na^+ 的浓度升高。这些变化是由于钠/质子(Na^+/H^+)反向运输蛋白 Na^+/Li^+ 逆向转运的改变所至,并与舒张压的水平相一致。

有关细胞内 Mg^{2+} 和血压的关系报道较少。来自于动物实验和人类研究的数据表明细胞内 Mg^{2+} 浓度和血压的升高呈负相关。这种由于细胞内 Mg^{2+} 的相对减少而导致的高血压,其主要机制与通过浆膜的 Na^+ 依赖的 Mg^{2+} 外流有关。

细胞内 Ca^{2+} 浓度的增加主要见于肥胖和原发性高血压患者。与 Na^+ 相似,这些变化反应了膜离子转运活性的改变。早期的小样本临床研究表明,口服 Ca^{2+} 制剂可降低血压,但大规模的临床试验并未证明这些结果。

众所周知,K^+ 摄入的增加可从多种机制影响血压的控制,包括血管 K^+ 离子通道的开放、交感传出神经的改变和具有血管扩张作用的前列腺素的增加。在高血压患者,低钾血症可削弱降压药物的作用,可能是由于 K^+ 通道关闭所致。

钾也可调节盐敏感个体的血管反应性。无论是盐敏感还是盐抵抗者,膳食中予以足够的钾后,可使所有"非勺型"患者夜间血压降低。这些结果表明膳食中钾的摄入和高血压之间呈负相关,尽管高钾饮食后白天血压无变化。

总之,这些一价和二价的阳离子能够影响血管对 RAA 和 SNS 介导的刺激的反应,而血管的反应性变化与跨膜离子转运的功能(Na^+-H^+ 交换/Na^+-K^+-ATP 酶、Mg^{2+}-Na^+ 交换、Ca^{2+}-H^+ 交换、Ca^{2+} ATP 酶和其他)的改变有关。Na^+-K^+-ATP 酶和 Ca^{2+} ATP 酶在维持细胞内 Ca^{2+} 动态平衡中发挥重要作用。

(七)细胞外容量的动态平衡

在实验中,给动物快速注入盐制剂能引起高血压,开始阶段,这可提高血容量和心排血量,但心排血量的增加是一过性的,很快被全身血管阻力(SVR)的增加所取代。对于这种现象有一些潜在的机制能够解释。

首先,对盐负荷的正常反应是 SNS 的抑制。然而,在盐敏感的患者,盐负荷时 SNS 不被抑制,甚至被激活。这可能是因为在肾功能不全或肾内缺血时,盐负荷可触发强大的肾小球内反馈信号,从而激活肾传入 SNS。肾脏的这种反应,接着触发了 CNS 的反应。在实验性高血压和慢性肾脏疾病中,肾脏传入神经能激活 CNS 的交感活性。

第二,间生态(parabiotic)实验已经表明高血压可使 SVR 增高,而患有高血压的动物在盐负荷时,可能存在一些循环因子,其中之一是循环中的 Na^+-K^+-ATP 酶抑制药,这已在一些原发性高血压的患者中有报道。这些类洋地黄物质[其中之一称为乌本(箭毒)苷、毒毛花苷 G]源自肾上腺。它们的作用可能是促进 Na^+ 的排泄,引起细胞内 Na^+ 的减少,在血管平滑肌细胞中,促进 Na^+-Ca^{2+} 交换。这将引起细胞内 Ca^{2+} 增加、刺激血管平滑肌收缩、血管收缩以及 SVR 升高。

第三个机制是血管减压物质的缺失,可能为肾上腺髓质素(adrenomedullin),这种物质在肾髓质和近髓质区域的某些间质细胞中表达。它向循环中的释放取决于髓质的血流量。当肾 SNS 激活或 NO 减少导致血流量下降时,均可使其释放受抑。所以,无论是肾小管间质(TI)受损还是间质缺血都可减少循环中肾上腺髓质素的水平。

第四,与盐负荷有关的压力升高,使外周血管的张力增加,导致微血管减少(这种现象已在原发性高血压患者的前臂和甲床的血管中观察到),然后使 SVR 升高。血管压力负荷的增加也通过局部血管生长因子和局部 RAA 系统的介入引起代偿性血管增厚。确有证据表明,AⅡ、PDGF 和基础成纤维细胞生长因子均参与了这些过程。

(八)原发性高血压 Na^+ 潴留的机制

全身血压的升高通常与过多的尿钠排泄有关。这可能是由于近髓质区域周围毛细血管的压力一过性升高、随之的间质压力升高和 Na^+ 通过近曲小管的细胞旁间隙的血流增加所致。大多数原发性高血压的患者存在压力-尿钠排泄曲线异常。在这种情况下,要排泄钠负荷,就需要较高的

系统压力。

减少钠排泄的第二个机制是肾小管(TG)反馈的增加。TG反馈是反射性血管收缩,与氯转运到致密斑同时发生。血管收缩性反应将减少肾小球滤过和 Na^+ 的排泄,TG反馈能使局部血管收缩物质增加,如AⅡ和腺苷,或局部血管舒张物质的减少,如NO。在实验性高血压模型中,TG的反馈似乎是增强的。

最后,肾内血管活性调节物的改变也与高血压患者 Na^+ 排泄的损伤有关。实验性和人类高血压中,肾血管扩张物质的浓度较低,如前列腺素、多巴胺和NO以及肾血管收缩物质的浓度升高,如AⅡ和腺苷,和肾SNS活性的增加。这些物质的作用除了增加TG反馈外,其量的改变也影响了 Na^+ 的净重吸收,因为它们直接作用于肾小管 Na^+ 转运通道。

一些研究已经表明,给大鼠注射儿茶酚胺(去氧肾上腺素)或AⅡ,均可使TI损伤,接着给这些大鼠施以高盐饮食,它们都将发生高血压。这些大鼠肾解剖的结果表明局部周围毛细血管稀少。这种现象在高血压患者的肾脏解剖中也能观察到。周围毛细血管的缺失有助于解释压力-尿钠排泄的受损。与血管收缩和毛细血管缺失相关的缺血情况能导致各种血管活性调节物质的改变,确有证据表明,随着TI受损和缺血的发生,NO的水平下降,腺苷水平升高,这可以引起已经注意到的TG反馈的增加。

当这条路径与伴随着TI损伤和盐依赖的高血压的SNS或RAA系统的活性增高时,其他路径所引起的TI损伤似乎能导致盐敏感性高血压,TI疾患与回流性肾病、慢性肾盂肾炎、糖尿病、环孢素、放射性、铅和止痛药性肾病、高钙血症/肾钙化和痛风有关,而所有这些都与高血压密切相关。此外,许多盐依赖性原发性高血压的高危组人群,如老年人、肥胖者和美国黑人,有较高的TI疾患发病率。

(九)胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是一种代谢紊乱,是外周骨骼肌葡萄糖利用降低的表现。要完全理解胰岛素抵抗在高血压发病中的作用,必须先了解胰岛素抵抗和高胰岛素血症在血压升高中的影响。胰岛素水平升高能引起钠潴留和其他血管方面的作用,如细胞增生和基质增多。出现高胰岛素血症时,神经内分泌因素,如AⅡ、内皮素和VP等也促进内皮和血管平滑肌细胞的增生。最后胰岛素对于各种生长因子的作用通过动脉粥样硬化进程的加重而参与到血管损伤的发展过程中。在有高血压和(或)肾病易感基因的个体中,这些因素能加重血管和终末器官的损伤。

并不是所有胰岛素抵抗的患者都有与胰岛素抵抗综合征(或X综合征)有关的每一种表现:高脂血症、高尿酸血症、2型糖尿病/葡萄糖耐量异常、高血压、微量蛋白尿、左心室肥厚、盐敏感、肥胖和其他异常。高血压非糖尿病父母的血压正常的后代,和2型糖尿病患者第一代非糖尿病的亲属有一些胰岛素抵抗的特点。所以,在这种综合征的发展过程中,可能有遗传的倾向。

(十)遗传因素

已被广泛认同的与原发性高血压有关的相关基因列于表61-4。除了极罕见的单基因突变和不常见的高血压表型外(如下所列),大多数遗传学调查已发现相反的结果,如首次提出血管紧张素原基因的特殊变异与高血压的高危险性有关,但是这尚未被所有实验或所有人群证实。由于高血压可能是因为多种不同的基因所致,所以,要搞清与高危高血压患者有关的基因可能要再花5~10年的时间。目前联邦政府正投入大量资金在同胞兄弟姐妹和家族中找寻这些基因。在发现这些基因前,要识别那些易发展为高血压和心血管事件的人群仍必须依赖流行病学的数据。

下面是几个与高血压有关的遗传所致综合征的典型病例。

1. 可用糖皮质激素治疗的醛固酮增多症(GRA) 这是一种常染色体显性遗传疾病,其症状与醛固酮引起的腺瘤相似。诊断这种疾病的重要临床线索是初发高血压的年龄。可用糖皮质激素治疗的醛固酮增多症(GRA)患者的典型表现是儿童期高血压,而患有其他盐皮质激素过多疾病的患者,如醛固酮性腺瘤(APA)和原发性肾上腺增生等,通常是在中年时才被诊断出高血压。家族性高血压的特征很明显,常伴有家族成员中因心脏血管事件过早死亡的病史。这也是一些可用糖皮质激素治疗的醛固酮增多症(GRA)患者家族的一个特点。

表 61-4 与高血压和心血管危险性有关的相关基因

单基因型
可用糖皮质激素治疗的醛固酮增多症(GRA)
Liddld 综合征
影响下列基因的多基因型
血管紧张素原基因
Na^+-Li^+ 的逆向转运
咪吡嗪敏感的上皮钠通道
一氧化氮产生
Alpha-adducin
Gβ3 亚组(单细胞内转化)
ACE 基因的插入/删除

在可用糖皮质激素治疗的醛固酮增多症(GRA)中,RAA 系统被抑制,醛固酮分泌的调节只受控于促肾上腺皮质激素(ACTH)。结果,血浆醛固酮水平在直立位时通常下降,与醛固酮性腺瘤(APA)患者的所见类似。与正常人相比,GRA 患者采用外源性 ACTH 的治疗,主要因为其对醛固酮的高反应性。然而,正常人如果持续性接受 ACTH,醛固酮水平从基础状态开始升高,并在几天内下降,与之相反,GRA 患者只要一直注射 ACTH,醛固酮便会有持续的反应。

1992 年,Lifton 和其同事报道,GRA 是由基因突变所致。这种突变的后果是在 11-羟基酶和醛固酮合成酶基因核系列之间发生了不对等的跨跃,从而产生杂交或 chimeric 基因产品。这两种基因位于人类第 8 号染色体的远端,在核序列上,95%是同源的,具有同样的 intronexon 结构。复制基因的结构含有 5′调节序列,以保证融合到醛固酮合成酶基因更远端密码序列的 11-羟基酶对 ACTH 的反应性。所以,这种杂交的基因由 ACTH 调节,具有醛固酮合成酶的活性,在 ACTH 调节的束状带可有醛固酮合成酶的活性的异常表达。这种异常基因的复制过程可被 Southern blot 分析系统检测到,所以用小量的白细胞即可直接屏蔽掉这种疾病的基因。

2. 糖皮质激素抵抗　肾上腺皮质束状带的结构、发育和分泌活性主要由 ACTH 调节,而 ACTH 的释放可被氢化可的松所抑制。正常情况下,ACTH 释放的增加使氢化可的松水平升高,然后抑制 ACTH 的释放。氢化可的松这种对 ACTH 释放的持续的负反馈作用在糖皮质激素抵抗的患者被打乱。在这种疾病中,尽管氢化可的松水平很高,ACTH 的释放还是没有被抑制,导致 ACTH 无休止的分泌;反过来,它又刺激肾上腺皮质产生 11-脱氧皮质酮(DOC)。如果分泌了大量的 DOC,就会继发水钠潴留,引起低血压和低钾血症。动物实验表明其机制可能与海马区类固醇受体的改变和内皮细胞一氧化氮合成酶的下调有关。

3. LIDDLE 综合征　LIDDLE 综合征是一种常染色体显性遗传疾病,其症状和体征与盐皮质激素过量相似。这种缺陷似乎依赖于远端肾单位的 Na^+ 通道,导致严重的高血压,同时,尽管没有醛固酮产生,仍然有大量的 Na^+ 重吸收和 K^+ 的排泄。主要特征是早年死于卒中或心力衰竭。氨苯蝶啶和咪吡嗪可改善临床症状(能阻断 Na^+ 通道),但是螺内酯没有作用(与醛固酮受体结合)。

这种综合征的缺陷位于肾小管的外膜,在这里,上皮的 Na^+ 通道(ENaC)在钠重吸收的过程中发挥重要作用。已经知道 LIDDLE 综合征是 ENaC 基因的缺陷,这种基因能调节环一磷腺苷(cAMP)介导的 ENaC 向细胞表面的易位。

五、高血压的诊断

对心脏在正常心动周期所产生的压力的评估已有 100 多年。早在 20 世纪 30 年代,保险公司就已经认识到血压的数值可以预测死亡率。在 Piva-Rocci 血压计使用之前,通过大量经验的积累,触诊脉搏、评价外周动脉的脉象和压力是已经掌握的技能。1905 年,Janeway 和 Korotkoff 把听诊器置于受压的动脉上就可以听到特征性的声音,这样很容易得出客观的数值。Korotkoff 发明的术语至今仍在使用:当听到清晰的、可重复的声音时为收缩压;当声音消失时为舒张压。一个例外的情况是,有些患者当水银柱读数甚至降到零时仍可听到声音;那么在读数降到零之前的变音(Korotkoff 第Ⅳ相)便是其舒张压的值。

(一)测量血压的技术

准确测量血压读数的技术早在进行医疗训练

时即被传授，但是几乎很少有人能按照它去做。许多专家小组已对有关血压测量的方法学做出了建议。这里不能很详细地讨论，只能选取几条普遍的原则总结如下。

(1)用于测量血压的袖带常用的有6种型号：新生儿、婴儿、儿童、正常成人、肥胖者和用于腿部的袖带。给一个胳膊粗壮的人使用小于推荐尺寸的袖带可使测量的血压值偏高。对肥胖和肌肉发达的人，需使用长于38cm的大型号袖带，以使其上臂的中部都能保证绕在袖带中。对更肥胖的个体，常需使用更宽大的用于腿部的袖带。

(2)为了准确测量血压，水银柱下降的速度应为2～3mmHg/s。心率低于72/min(bpm)的个体下降速度应更慢；较快的下降速度仅仅适合于休息时仍有心动过速者。如果速度控制在2mmHg内，观察者就能在水银柱逐渐下降的过程中听到Korotkoff音。因此，正确的放气速度取决于个体的心率，为了准确测量血压，下降速度不能超过3mmHg/s。

(3)单次血压的测量值不能作为将来心血管危险性精确的预测指标；多次的、不同状态下的测量更有助于决定一个特殊个体应具有的血压低限。传统的做法是在某一个体位中(如卧位、坐位或立位)，从一系列的血压测量值中，将第二次和第三次的血压读数平均，作为此次就诊的"平均血压"。在最新的"关注质量的指南"中，每一次测量的血压读数应是在某一特定的时间，检查者听到的最低值。因为这些原因，它将很快成为记录个体血压读数的"标准版本"，对不同体位(包括立位)的血压测量更为重要，因为检查者只把最低的血压值(任何体位)作为此次访视的血压读数。许多参与处理审核数据的内科医生所测量的血压值，被作为质量管理的样本，通过记录大量的不同体位的血压值，一个个体应该有一次至少是可接受的正常值。

(4)大多数高血压患者和其治疗的长期数据来源于健康检查时用血压计和听诊器测量的偶测值。内科医生和患者往往更关注其他时候得到的血压值(如家庭中所测和动态血压监测值，两者都将在下面讨论)。然而几乎所有导致临床后遗症(包括MI、中风和死亡)的血压读数都集中在诊所所测血压。现在除了一些特殊情况之外，经过培训的专业人员在诊所所测血压应该是诊断和治疗高血压的依据。

血压是受了很大程度的内在的变异。要采取以下一些步骤以减小这种变异。

(5)多次测量血压，特别是脉搏不规律时(如心房纤颤)，因为随着舒张充盈时间的变化，心室充盈压会发生变化。血压的变化在主要以单纯收缩期高血压为主的老年人尤为明显。

(6)袖带的中心部位应该置于肱动脉上，其下缘应该距离肘窝2.5cm，保持足够的距离，使听诊器头能放在下面而不需接触袖带(会产生噪声)。

(7)在测量血压前，让被检查者安静舒适地休息至少5min(如果是坐位，应有靠背)。

(8)测量血压前30min内不得喝咖啡或含有乙醇的饮料或烟草制品。

(9)询问被检查者最近的饮食或大小便情况。腹部脏器胀气不仅引起疼痛，而且可使血压升高，可能是因为焦虑或疼痛所致。老年人餐后常有血压下降，所以，有必要询问，并记录最后一次就餐的时间。

(10)确保上臂与心脏在同一水平。肌肉收缩(肘部肌肉紧张)和"摇摆上臂"引起的静水压都可以使血压升高，特别是收缩期血压升高。

(11)置于肱动脉上的听诊器需用最小的压力接触皮肤，保证听诊清晰。血压测量结束时，放置听诊器头部的区域不应该留有压痕。否则，太大的压力直接压迫动脉，可使收缩压升高而舒张压下降。

(12)在听诊器使用前，袖带充气的最大量靠触诊桡动脉决定。在其后的血压测量中，袖带充气的量应该比桡动脉触诊，脉搏消失时的压力高20mmHg，如果没有这种"听诊的间隙"，判断预后的重要性将受到影响；在运用听诊器前，通过触诊脉搏决定充气的最大量就可以减少这种危险。

(13)尽管水银血压计是传统的测量血压的设备，但是与汞有关的环境问题越来越受到关注。在瑞典和其他国家，汞被禁止在车间里使用。然而，用于测量血压的水银血压计需要经常校对，一般每6个月1次，以确保其准确性。

(14)尽量避免"末位数字优先"。传统的血压读数是间隔2mmHg(在水银血压计上标出)。理

论上来说，在收集大量的收缩压和舒张压数值时，末位数字应该是0,2,4,6或8 mmHg。这常有利于将每一组末位数字的真正分布控制在20%的预计范围。在住院病历中，血压数字的末位常显示为0，血压读数精确在±10mmHg。

(15)在初次测量血压时，应该测量双上肢的血压。如果两侧血压差值超过10/5 mmHg，以后就测量血压高的那一侧。这种情况常出现在主动脉缩窄或Takayasu动脉炎或moyamoya病，但是超声波检查或其他检查方法很难观察到。对年轻的高血压患者初次就诊时，应该测量下肢血压，对于老年人，下肢血压也可作为主动脉关闭不全的周围血管征("Hill征")。

(16)确保测量血压的设备处于良好状态。许多血压计(甚至在医院)没有很好维护，应该及时清洁、校对，皮管不能漏气，袖带大小应适中。最近，具有健康系统资质的机构公布了血压测量的益处，可使每一个就医的患者能得到正确的血压测量，提高了质量。

(二)家庭血压测量

近25年来，在传统的就医环境以外，改善了很多技术来获得准确的、可重复的血压测量值。许多用来测量血压的设备方便、便宜、相对准确。即使听力困难的人、手-眼协调困难的人和有其他功能障碍的人都能操作这种半自动(通常是电子的)装置，它能读出和打印出所记录的血压。一些权威人士认为每个血压升高的人都应拥有这样的设备。其他一些人士注意到这种设备会使数据的解释发生偏差，因为这些方法尚未在临床试验中应用，所以不能常规用于决定诊断或选择治疗手段的方法。

家庭血压测量通常比在传统医疗环境中测量的血压数值为低[平均约为12/7mmHg(1.60/0.93kPa)]，甚至在正常血压者也是如此。与诊所血压测量值相比，家庭血压测量更能反应TOD损害的程度以及今后死亡发生的危险性，有助于评价与高血压有关的症状，特别是症状发作为间歇性或很少的情况。在治疗期间，只要家庭血压测量的数据可靠，就可以减少前往健康中心访视的次数，这样就可以降低治疗费用。与不在家中监测血压者相比，常规使用家庭血压监测的患者的预后可能更好，由于两者对于选择方法的观点不同(前者更倾向于关注自己的血压，而后者则不愿意购买和使用家庭血压测量装置)，以及周围人群的影响不同(如朋友或配偶使用了家庭血压监测，观察所服用药物的情况及保持良好的生活习惯)。

对于家庭血压监测数据的诠释应该是谨慎、小心并有所保留。目前尚没有长期的临床试验，所采用的治疗方法是完全依据家庭血压监测的数据来完成的，但是，已有一些报道表明，家庭血压监测作为诊所血压测量的补充是有益的。与动态血压不同，家庭血压监测还不能被广泛用来评价抗高血压药物的效果。一些研究已经表明，用家庭血压监测值估测预后比1～2次偶测血压好。但是与血压的可变性有关的许多因素，在家庭环境中更难于控制，如固有的生理节奏的变化、食物和乙醇的摄入、运动和应激。家庭血压监测读数的准确性也是影响其使用的不利因素。在读取家庭血压监测仪的读数时，应该采用Y-管和测量技术与水银血压计来校对。家庭血压监测只可作为诊所血压测量的辅助信息，特别是当两者的数值差异较大时。一项长期的研究表明，家庭血压测量值较低的人群(与诊所血压值相比)比诊所和家庭监测血压升高者较少罹患主要心血管事件。所以，愿意并能够做到家庭血压监测的患者，应该在每天固定的时间测量并记录下所测量的血压值。医生在患者访视时应该浏览这些数值，并尽量向患者解释清楚这些数值的意义，以解除对他们的困扰。

(三)动态血压监测(Ambulatory Blood Pressure Monitoring,ABPM)

动态血压监测是被检查者在从事日常活动时(包括睡眠时)，通过自动记录装置对其血压进行24h的定时监测并记录，对其作用已作了广泛研究，并已得到肯定。早在2002年4月1日以前，美国执业医生使用这些设备受到很多限制，那时医疗关怀和医疗服务中心批准ABPM只用于评价"白大衣性高血压"(每例40～55美元)。尽管当时费用很低，但是这个决定还是克服了障碍，使这种重要的诊断性设备能逐渐广泛使用起来。作为研究工具，ABPM有其优点和缺点，(表61-5)，正常值也已确定(见表61-2)，已发表了有关文章来讨论ABPM的异常与不良后果间的关系。一些专家组已确定在特殊情况下，动态血压监测尤为有用(表61-6)。

表 61-5 动态血压监测的优点和缺点

优点
24h 内有多次血压和脉搏的测量值
测定一日间的血压变化(包括睡眠时)
可在日常活动时测量血压和脉搏
能够确立"白大衣性"高血压
没有"报警反应"
没有安慰剂效应
比其他检测血压的方法更能反映靶器官损害
缺点
价格
可使用的设备有限
因为噪声/不适(如测量时的睡眠质量、肢体无力)使日常活动受限
有限的"正常"数据
对个体测量的数据的解释相关的指南(或意见)有限
几乎没有长期的前瞻性的研究来明确与传统血压测量方法(价格便宜)相比较的效用

表 61-6 动态血压监测的适应证

诊所高血压或"白大衣性高血压",但无靶器官损害
诊断"正常高值"血压,无靶器官损害
评价难治性或顽固性高血压
评价发作性高血压(至少在 1d 中)
评价与高血压有关的症状
在老年患者决定是否要用药物治疗
确保抗高血压药物 24h 的有效性
评价自主神经功能失调的高血压
识别夜间高血压
妊娠期高血压的治疗
抗高血压药物临床研究中效果评价

现在有多种型号的 ABPM 装置可供选择。在美国间接测量血压的(即无需动脉置管)装置既可用于听诊,也可用于示波器测量。前者是用传导的方式,将麦克风(听诊器)置于动脉上,听诊 Korotkoff 音,后者是监测肱动脉的生理波形,并与水银血压计测量到的数值比较(用标准运算法则):收缩压是波形的最高峰,评价动脉压和舒张压通过计算得到。两种监测装置体积均小(<40g),操作使用方便,准确,噪音小,易耐受,2~4 节小电池供给能量。在微处理器中,可储存 80~120 个血压测量数值和脉搏,然后下载到计算机桌面以供编辑读数并打印。

可供使用的 ABPM 装置多少都存在一些问题。直接测量血压的设备需要 24h 动脉置管,这具有潜在的危险,即使研究方面,也已经很少使用。间接测量血压方法运用听诊技术,易受周围环境噪音所干扰,甚至在应用 R 波触发波形时(这需要将心电图导联连接到胸壁上)。波形技术在测量期间需要被检查者保持上肢伸直并放松,如果被检查者出现震颤,波形将会完全被干扰。对于 ABPM 读数的诠释,被检查者日常活动的日志易将其放大,况且这种日志往往记录不全。

ABPM 的应用可以在睡眠时常规测量血压,并再度引起人们对心率和血压生理节奏变化的关注。大多数正常血压者和约 80%的高血压者在夜间睡眠状态时,较之白天的平均压水平至少有 10%的下降。尽管在人口分布上还存在一些重要的差异(黑人和老年人较少有典型的"勺型下降"),但是,许多前瞻性的研究已经表明,在这些夜间"非勺型"血压和脉型者,有更高的心血管事件的危险性(以及 1 型糖尿病的蛋白尿)。然而,值得注意的是,根据日本的一些研究,老年人夜间和日间平均压的差异可以超过 20%("大下降型"),如果血压的下降低于自动调节的域值,那么在睡眠时容易在"敏感区域" 遭受不易识别的缺血(脑和其他器官)。

近 20 年来,研究者发现 ABPM 监测值与高血压患者靶器官损害(TOD)的发生和程度之间有重要的关联。与偶测血压(通常是在健康顾问的诊所中测得)相比,ABPM 监测值能较好地预测左心室肥厚(LVH)、心功能,并能计算由于血压升高所致的眼、颈动脉、心脏、肾脏和外周血管损伤的程度。动态血压监测也用于识别"白大衣性正常血压"。这个术语所指的是极少数患者[在一组来自于纽约城的 234 人中有 61 人(占 26%)],他们在医生的诊所里血压正常,而在 ABPM 监测时血压升高,并伴有 LVH 和颈动脉壁增厚,这种表现与持续性高血压患者的所见相似。

ABPM 最新的研究结果是对心血管事件(死亡、心肌梗死和卒中)的评价,这也许是最重要的、最有价值的数据。第一个公布的研究结果来自于意大利中部,它表明 ABPM 是预测将来发生心血

管事件的最佳指标;"非勺型高血压"发生危险的概率大约是"勺型高血压"的3倍,后者是指其夜间血压较白天血压下降≥10%。连续的随访和对这些数据精确的分析得到了相同的结论。自1987年以来,一项有1 572名男性和女性参加的ABPM与偶测血压和家庭血压监测的研究已经在日本的Ohasama开展。在评价约5年的随访后,偶测血压值与将来发生心血管事件之间无有意义的关联。而1/5的ABPM读数最高者,其心血管事件的发生率也显著升高,另外1/5的ABPM读数最低者,其心血管事件的危险性也是最低的。另一项研究是有关难治性高血压的,有86名高血压患者参加,评价每天服用3种抗高血压药物。在ABPM应用后,已经收集了大约4年的随访数据;ABPM结果为最低值的一组患者,其心血管并发症的发生率在三组患者中明显降低:每年每100人中2.2∶9.5∶13.5。这些数据表明,ABPM有助于筛选出已经服用了多种抗高血压药物而诊所血压依然很高的患者,这些患者应该予以强化治疗,也可以筛选出不需要支付更多费用的非高危患者。欧洲收缩期高血压试验(Syst-EUR)亚组的研究结果也许是最令人振奋的,这项808人参加的试验,在随机进入安慰剂或活性药物治疗组之前,除了常规的临床血压测量外,进行了ABPM监测。在随机的安慰剂治疗组,ABPM比诊所血压测量能更好地预测将来心血管事件的发生情况。活性药物的治疗减少了动态血压和诊所血压间这些预后判断的差异,而且,夜间血压未显示降低的患者其心血管事件发生的危险性更高。这些数据也显示(但尚未证实),非下降型高血压患者极差的预后,能够通过活性抗高血压药物的使用而得到改善。

(四)白大衣性高血压

有10%~20%的美国高血压患者,在离开健康服务中心诊所后其血压较在诊所中的血压有明显的降低;在意大利,妊娠妇女的发生率高达30%。白大衣性高血压指的就是这种诊所外血压明显低于诊所内的情况,尽管"白大衣"并非是引起血压升高的惟一因素。意大利最先开始做了细致的研究,后来其他国家也做了相应的研究,结果显示,血压的升高是个体对接近过去不熟悉的医生的一种反应。如果一个护士接近这个个体,并不发生这种现象,即使她或他也穿着白大衣。对于这种过度的血压反应发生的病理生理机制和心理原因,目前尚不清楚。

白大衣性高血压的临床后果和对预后的意义在医学文献中依然是争论的热点。一种观点认为,如果一个人在接近医生时就会因为应激而使血压急剧升高,那么他无论遇到什么刺激都会使血压升高。所以,一些文献支持白大衣反应只是"更真实、更持久的高血压"的前驱这一观点。这种观点也得到一些临床和以"白大衣性高血压"人群为对象的研究结果的支持,这些患有白大衣性高血压的人,其发生心血管疾病(CVD)的亚临床危险因素更多,如LVH、高血压和心脏疾病的家族史、高三酰甘油血症、空腹胰岛素水平升高以及HDL-胆固醇水平降低。

第二种观点是依据更仔细的、更保守的白大衣性效应,认为一些个体对于就诊环境会表现出相同的、明显的血压升高。几个长期的研究,采用了比上述更为严格的标准,结果显示,无论是家庭血压监测或24h动态血压监测,测量值较低的个体其TOD或主要心血管事件的发生率都比同一个体在医生的诊所中低得多。这些个体今后心血管事件的危险性是否与血压完全正常者相似(或甚至是完全相同),仍然是需要解决的问题。另一种介于中间的观点认为,白大衣性高血压简单地说,就是血压的波动。

白大衣性高血压的最佳治疗方法尚未发现。很明显,这些个体应该从生活方式的调整中获益,这可以减低进展为持续性高血压的可能性。虽然在大规模的、长期的观察中,白大衣性和持续性高血压在接受抗高血压药物的治疗后,今后发生心血管事件的危险性并没有不同。但是对于白大衣性高血压不给予抗高血压药物治疗也是不明智的。对于血压暂时升高者,是否需要持续的抗高血压药物治疗合并强化治疗仍存在争论。很明显,治疗和重复应用ABPM来监测治疗效果,与初始的方案相比,其费/效比很不合理,因为有20%的监测血压的患者,继续治疗受到限制。最多每年进行一次ABPM检查。一些权威组织建议ABPM应该有限制地应用于普通高血压患者,但是可广泛应用于护理中心、荣军医院和一些医疗费用增加幅度小的机构。

六、高血压患者的评价

当一个个体血压值升高，开始诊所评价时，必须注意 6 个方面的问题：

- 确定高血压诊断的准确性(标准见上)；
- 确定有或无与高血压相关的靶器官损害(TOD)；
- 寻找其他常与高血压并存的心血管危险因素；
- 心血管疾病的危险分层；
- 评价患者是否有明确的高血压原因(继发性高血压)，是否需要做进一步诊断性检查以确定或排除继发性高血压；
- 获取可能有助于开始与后续选择治疗的数据。

解释单一的血压读数升高，有许多诊断的可能性(表 61-7 和表 61-8)。除服用了某些已知可升高血压的药物外，许多人一过性血压升高后，出现血压的下降，然后恢复到正常范围。所以在确立高血压诊断之前，建议多次测量血压(至少 2～3 次)。

表 61-7 高血压的原因

Ⅰ. 收缩期和舒张期高血压
- A. 原发性
- B. 继发性
  - 1. 肾性高血压
    - (1)肾实质性疾病
      - ①急性肾小球肾炎
      - ②慢性肾炎
      - ③多囊肾
      - ④糖尿病性肾病
      - ⑤肾盂积水
    - (2)肾血管性
      - ①肾动脉狭窄
      - ②肾血管炎
    - (3)肾源性肿瘤
    - (4)肾功能不全
    - (5)原发性钠潴留(Liddle 综合征，Gordon 综合征)
  - 2. 内分泌性高血压
    - (1)肢端肥大症
    - (2)甲状腺功能减退
    - (3)甲状腺功能亢进
    - (4)高钙血症(甲状旁腺功能亢进)
    - (5)肾上腺疾病
      - ①皮质疾病
        - (a)Cushing 综合征
        - (b)原发性醛固酮增多症
        - (c)先天性肾上腺增生
        - (d)盐皮质激素明显增多(甘草)
      - ②髓质疾病：嗜铬细胞瘤
    - (6)肾上腺外嗜铬细胞瘤
    - (7)良性肿瘤
    - (8)外源性激素
      - ①雌激素
      - ②糖皮质激素
      - ③盐皮质激素
      - ④拟交感胺
      - ⑤富含酪胺的食物和单氨氧化酶抑制药
  - 3. 主动脉缩窄
  - 4. 妊娠性高血压
  - 5. 睡眠呼吸暂停
  - 6. 神经性紊乱
    - (1)颅内压升高
      - ①脑瘤
      - ②脑炎
      - ③呼吸性酸中毒
    - (2)四肢麻痹
    - (3)急性卟啉症
    - (4)家族性自主神经异常
    - (5)吉兰-巴雷(格林-巴利)综合征(Guillain-Barre 综合征)
  - 7. 急性应急反应，包括外科手术
    - (1)精神性过度通气
    - (2)低血糖
    - (3)烧伤
    - (4)胰腺炎
    - (5)戒酒
    - (6)镰刀状细胞危象
    - (7)复苏后
    - (8)术后
  - 8. 血容量增多
  - 9. 滥用乙醇和药物

Ⅱ. 收缩期高血压
- A. 心排血量增加
  - 1. 主动脉瓣关闭不全
  - 2. 房室瘘、动脉导管未闭
  - 3. 甲状腺毒症
  - 4. 骨骼 Paget 病
  - 5. 维生素 B_1 缺乏病(脚气病)
  - 6. 高动力循环状态
- B. 主动脉硬化

Ⅲ. 医源性高血压(见表 61-8)

表 61-8 已知能升高血压的部分药物

非甾体内抗炎药
拟交感胺(如盐酸苯丙醇胺,盐酸去甲麻黄碱)
雌激素和雌激素类似物(如口服避孕药丸和激素替代治疗)
皮质类固醇
甲基黄嘌呤(如茶碱、咖啡因、可可豆碱)
环孢素
促红细胞生成素
可卡因
烟碱
苯环己哌啶("天使粉")
"中草药麻醉药"(和其他含有麻黄属植物的物质)
一些药物的撤药过程中(如β阻断药、α拮抗药、类鸦片、乙醇和钙离子拮抗药)

(一)所有高血压患者的常规评价

JNC7 和其他国家和国际性的专家组都提出了高血压患者初始常规检查的血压值和与之相关的费用的建议(表 61-9)。用于评价患者是否存在靶器官损害(TOD)的方法有体格检查、测定血尿素氮(BUN)/肌酐、电解质、尿液分析和心电图(ECG)检查。患者心血管危险因素的评价可通过病史询问、生化检查(血糖和血脂检查)和尿液分析。虽然 JNC7 中不再包括过去的危险分层系统(见表 61-3),其他专家组仍然很详细地建立了心血管危险因素和抗高血压治疗强度的评价系统。

一些有关评价高血压患者的因素还需要进一步阐述。体格检查应该是直接用于寻找可以确认的继发性高血压原因的方法,如腹部或腰部的杂音是肾动脉疾病的体征;腹部或腰部包块常提示嗜铬细胞瘤或多囊肾。

正确的眼底检查常是很有价值的评价高血压患者的工具,但是往往被忽略。在有效的抗高血压药物应用之前,预测心血管事件的最重要指标常是眼底出现的改变,而不是血压的水平。虽然有效的抗高血压药物的应用使高血压患者的预后有了明显的改善,但与高血压相关的眼底改变仍是评价高血压严重程度和血压升高时间长短的重要指标。眼底是全身血管中惟一能被直接检查到的部位。新发生的高血压几乎不会有 Keith-Wagener-Barker(KWB)Ⅲ～Ⅳ级的眼底改变(表 61-10)。

表 61-9 JNC7 对高血压患者初始评价所推荐的检查方法

血生化(血糖、血钾、肌酐)
尿液分析
心电图
空腹血脂分析(包括 HDL-C、三酰甘油、LDL-C)
可选择的项目
尿蛋白分析(24h 尿或尿蛋白/肌酐之比)
血钙

表 61-10 Keith-Wagener-Barker 眼底分级

眼底分级	所见
Ⅰ	动脉扭曲,局部动脉痉挛或狭窄(与附近的静脉相比),"银丝样改变"
Ⅱ	动脉广泛或普遍狭窄,出现动静脉交叉压迫现象("动脉局部缩窄")
Ⅲ	出血或渗出
Ⅳ	视盘水肿

通过评价眼底动脉的异常能直接了解有无动脉粥样硬化,判断高血压的严重程度及病史的长短。从正常眼底的黄白色逐渐变为红棕色("铜丝样"),动/静脉直径的比值由正常的 2∶3减少到 1∶3。长此以往,动脉的血流逐渐减少,动脉变成白线样("银丝样"),尽管血流减少,但仍有血液流过。"动静脉交叉"也许是高血压眼底异常中最易见到的现象。眼底动静脉处于同一个外膜鞘中,当压力高、壁厚而富含血液的动脉压迫压力低、壁薄的静脉时,静脉就从视野中消失了。所以,无论是从流行病学还是病理生理学来看,高血压均是少见的视网膜动脉闭塞的危险因素。当动脉血流明显减少,导致视网膜组织梗死,形成椭圆形白斑,边缘为毛絮状(细胞样或棉絮状圆点)。视网膜血管屏障破坏后(因血管瘤破裂、新生血管化——特别是糖尿病时——或高血压所致的"喷射样出血"),用眼底镜可直接观察到视网膜内火焰样出血。血浆渗到孔隙处,常引起急性视力下降,遗留下星状斑点样改变,并可持续多年。Ⅳ级

眼底改变(视盘水肿),是眼底静脉闭塞或高血压急症的标志,这通常是因为眼神经循环的缺血所致,而这种缺血常是由眼内或颅内压力增高和视神经纤维的轴索原浆(axoplasmic)流减少所致。在有些病例,特别是血压明显升高时,可以没有高血压急症所致的靶器官损害(TOD)的证据,但可以找到其他一些原因。当出现视盘水肿而没有高血压眼底病变的其他证据时,通常是由于其他原因所致。

血压的控制对于眼底终末期(如视力丧失、视网膜出血和需要激光凝固治疗)的影响尚未在新近的医学文献中得到更多的关注。然而,有几个关于减少及评估这些风险的前瞻性临床试验报道,特别是在糖尿病性高血压患者。

(二)心脏的评价

在高血压患者的体格检查中,最重要的部分之一是心脏的检查。房性奔马律非常常见,是诊断高血压性心脏病最重要的线索。

实验室检查方面,最关键的部分是要确定是否存在左心室肥厚(LVH)。心电图(ECG)仍然是所有高血压患者最基本的检查项目。ECG 不仅能发现既往发生而未及时检查的心肌梗死(MI)、心肌缺血和(或)心律失常,同时它也是诊断和(或)排除 LVH 的方法中最便宜、费/效比最为合理的。与超声心动图、CT 或心脏磁共振(MRI)相比,ECG 诊断 LVH 的敏感性只有 10%~50%(取决于所采用的标准),特异性最多只有 80%。然而,各种影像检查虽然准确性更高,但是,高昂的费用限制了它们的使用。超声心动图价格较为昂贵,但是能准确计算出左心室(LV)的大小,还能提供心室几何形状方面的信息,虽然已经作为推荐使用的方法,但仍未被第三方或其他付款者广泛认同。

LVH 对高血压患者预后的影响已经明确。LVH 通常被看作是"血压的血红蛋白 A_{1c}",因为它是了解血压升高的程度和病程的客观指标。Framingham 心脏研究中心的结果显示,ECG 出现 LVH 表现的高血压患者,其心血管事件的发生率可增加 3 倍,而超声心动图检测到 LVH 的高血压患者,其未来心血管事件的发生率会更高,尽管心室的几何形状也起了很大的作用。高血压典型的改变是心室向心性肥厚,这可能是向心性心室重构的结果,可以使心血管疾病发生率和死亡率增加 4 倍(与非肥厚性心肌相比)。而常见于运动员的离心性心肌肥厚,心血管事件发生的危险仅可升高 2 倍。在一些报道中,对单变量和多变量的因素进行分析后发现,LVH 是众多心血管危险因素中最重要的一个,不仅可以预测死亡或 MI,对卒中、心衰和其他心血管终点事件的发生也有预测作用。数千人参加的研究已经表明超声心动图能够检测左心室的重量,但值得注意的是,单次超声心动图检查的内在变异性是很高的(可能为 10%~15%),而对一个普通高血压患者多次进行检查也不是很经济。如果一个 1 期高血压患者出现 LVH 的表现,虽然临床医生认为患者没有靶器官损害(TOD),仍须尽早采用抗高血压药物治疗。

从流行病学和病理生理改变来看,LVH 与心包脏层冠状动脉的内膜增生、冠脉系统阻力增加、室性心律失常的性质和发作频率的增加、冠脉储备功能的下降以及舒张期松弛能力的下降有关。最后,舒张功能障碍和限制性心肌病在临床上都可引起"一过性肺水肿",而此时尽管射血分数正常,预后却很差。虽然对这种现象的认识还不够全面,但是高血压在其发生、发展过程中起了重要作用,超过 40% 的患者因心力衰竭而入院治疗。由于 LVH(采用新的 Cornell 电压一时间方法)是心血管事件的主要危险因素,所以它被作为最新 LIFE(Losartan Intervention For Endpoint reduction)研究的入选标准。这是一项非常重要的临床试验,结果提示在减少心血管危险性方面 ARB±利尿药比 β 阻滞药±利尿药更为有效;几乎所有降压药物都有减少卒中发作的作用。

治疗 LVH 最为困难的是如何逆转并达到效果。已作了一些短期临床试验来评价 LVH 的变化,对哪一种降压药能更好或更快地逆转 LVH,得出了不同的结果。迄今为止,把 LVH 作为一级或二级终点,LIFE 是惟一得出结果的研究,提示 LVH 的逆转与预后的改善之间有关联作用。多数研究认为血压不控制,LVH 就不能逆转;所以大多数权威人士建议,应该集中精力使血压得到控制,而不是连续进行超声心动图检查,观察左心室重量指数是否恢复到正常。

(三)肾脏的评价

目前推荐的评价肾功能的方法只有尿素氮(BUN)和肌酐,以及尿蛋白的纤维素试纸法测定。全国肾病协会还推荐微量蛋白尿(microalbuminuria,MA)(尿中白蛋白含量为30~300mg/d,低于常规的纤维素试纸法监测范围)的测定。无论对于糖尿病还是非糖尿病患者,MA都是心血管事件的强有力的、独立的危险因素。

MA在2型糖尿病中的发生率约为20%(12%~36%),年龄超过55岁者更为常见(约为30%)。非糖尿病高血压患者中MA的发生率为5%~40%。脂代谢异常(特别是LDL脂蛋白升高)、高血压的病程和血压控制的情况都与原发性高血压患者MA发生率的不同有关。MA可以作为血压控制情况的一项指标,因为除了二氢吡啶类钙拮抗药和中枢或外周交感神经阻滞药外,其他所有降压药都能减轻蛋白尿。无论是诊所血压还是24h动态血压监测,MA的程度与收缩压、舒张压及平均血压的升高相一致。另外,非下降型者(见上)血压生理节奏周期的异常也是心血管疾病的很高的危险因素,也与MA发生率增高有关。

MA是如何引起或加重动脉粥样硬化进程的,其病理生理机制尚不清楚,可能是因为MA能增加血管的通透性,因而削弱了内皮的屏障功能。蛋白尿患者无论以前是否患有糖尿病(DM),其白蛋白从毛细血管的渗透率都明显增高。当白蛋白渗透到组织间隙时,可引起自由基和细胞因子增加,导致细胞损伤。MA可能是引起X综合征(见上)代谢紊乱的又一机制。

常规纤维素试纸法仅能在尿蛋白水平较高时才能检测到(>300mg/d),因而临床医生在患者初次就医时常不能对患者的预后做出精确的评估。用于检测蛋白尿的纤维素试纸法可行且便宜。有人建议,对于常规纤维素试纸法已"发现"蛋白尿(300~500mg/d)的所有高血压患者都应该进行尿印记法检测白蛋白/肌酐的比值。还建议糖尿病患者常规检测MA,但是对于无糖尿病的高血压患者,其检测的价值尚有争议。这部分是因为非糖尿病患者MA的发生率相对较低,其变化的意义尚不确定。

2型糖尿病伴有蛋白尿的患者与糖尿病无蛋白尿相比,每年总死亡率和心血管死亡率增加约4倍。在一些研究中,无糖尿病但伴有MA的高血压患者,其心血管事件和死亡率比无蛋白尿者高2~4倍。MA还和另一些高血压相关的靶器官损害(TOD)有关,如LVH。这些变化在年轻的和1期高血压患者中不常见到,说明蛋白尿和LVH的关系可能与血压的高负荷有关。

(四)血管的评价

高压状态下循环的特征之一是血管顺应性减退。血压的升高确实影响了大动脉和小动脉的弹性特征,如动脉壁的肌层不能很快松弛,压力波的传递也不像血压较低时那样自如。这种现象是被动的、可逆的,一般持续数分钟到数小时。如果持续时间延长,血管内弹力层逐渐受累,开始变薄、分裂、弹力纤维损伤、新的细胞内基质沉着;在严重的病例,可见动脉壁的中层坏死。这个过程可因年龄、高血压或两者同时存在所致,常被称为"动脉硬化",导致动脉及分支逐渐慢性地、不可逆的变硬。

评价血管顺应性的方法很多,但大多数是有创伤、价格昂贵,或不能被临床广泛应用。一些新的检测动脉总的顺应性的方法是基于脉型的分析,现在仅用于大规模的临床研究。动脉顺应性的检测是否应该常规用来评估高血压患者,目前仍没有定论。

极罕见的情况是用水银血压计间接测量的血压值比直接的有创动脉压高很多,这称为假性高血压;这些差异是由于动脉异常"僵硬"及钙化,测量血压时通常使用的袖带不能使气囊压迫动脉。"Osler动作"(即袖带充气的压力超过收缩压,血流受阻时,触诊肱动脉壁)用来作为诊断这种情况的一种简单方法。这种方法的准确性不像开始报道时那样高,一些医生并不看好。因为检查和诊断假性高血压需要进行价格昂贵的、具有潜在危险的有创检查(动脉内操作)(可能需要静脉内注射降压药来校对间接和直接测量血压的差异),所以很少临床医生例行检查和诊断假性高血压。

对于动脉"僵硬"的老年人,降低血压的益处是显而易见的。有三个临床试验是特别用来研究单纯收缩期高血压的[收缩压(SBP)≥160mmHg(21.3kPa),舒张压(DBP)<90mmHg(12.0kPa)或<95mmHg(12.7kPa)],每一项研究都显示,

收缩压升高的老年高血压患者(典型的改变是血压顺应性下降)降压药物治疗后,心血管事件的危险性下降。动脉顺应性的测定是否是心血管危险性的一个预测指标,是否需要连续性的测定,仍存在争议;在治疗期间连续进行血压测量,也许并不符合效/价比。

(五)其他方面的评价

血 PRA 及血清胰岛素水平的测定已不作为常规检查,包括对所有高血压患者进行特殊评估。有些新的心血管危险因素的评估指标,如 C 反应蛋白、同型半胱氨酸等,因为敏感性或特异性不是很高,尚未被作为常规检测方法,但受到越来越多的关注。

(六)有关高血压病因鉴别的评估

鉴别高血压病因的方法很多(继发性高血压)。一些病因明确的患者,血压的升高可以通过特殊的治疗方法而得到根治,如血管成形术、或外科手术、或停服一些可引起高血压的药物。到目前为止,继发性高血压最常见的原因是慢性肾功能不全。尽管慢性肾脏疾病常不能治愈,但由此而导致的高血压常可通过适当的利尿或血液透析及其他药物的使用而得到控制。而肾动脉狭窄、嗜铬细胞瘤、原发性醛固酮增多症也有治愈的可能。这些疾病并不少见,临床医生在诊治高血压患者、选择适当的治疗方案时,应该有鉴别这些疾病高度的意识,并进行必要的特殊检查来明确诊断。其他病因,如特殊酶的缺乏、主动脉缩窄及 Ask-Upmark 肾-则极为罕见。表 61-7 中所列仅是所有病因中最常见的一些原因。对可疑为继发性高血压的患者,应该建议高血压专科医生诊治。

1. 肾血管性高血压　患有这种继发性高血压的患者常为 2 期高血压,伴有靶器官损害和肾功能不全。目前至少 90%的肾血管性高血压是由肾动脉狭窄所致,只有 10%是由于纤维肌肉发育不良或一些极少见的原因所致。动脉粥样硬化性肾动脉狭窄是一种老年性疾病。其特点是病人 50 岁以后发病,或既往有高血压史,从比较容易控制,逐渐发展为难于控制。这些患者大部分同时伴有其他血管的病变(特别是颈动脉、冠状动脉和外周血管),大多数仍在大量吸烟或过去曾是大量吸烟者。白人较为常见,但黑人也可患肾动脉粥样硬化性高血压。纤维肌肉发育不良症常侵犯年轻的白人女性,在 30 岁左右时,血压突然升高达 2 期。腹部或腰部常可听到杂音,在诊断的初期,肾功能常常在正常范围。

(1)实验室检查:疑为肾血管性高血压者,可进行一些客观的实验室检查,这不仅能确定有无动脉病变,而且能寻找到引起患者血压升高的原因。要考虑可能为肾血管性高血压的临床情况列于表 61-11。能确定肾血管性高血压的是生化检查或很多影像方面的检查(表 61-12)。

(2)生化检查:血清 K^+ 的测定(如果降低,提示高醛固酮血症)或 PRA 测定(如果升高可以明确提示 RAA 系统活性增高)对于肾血管性高血压的诊断无多大帮助,因为其敏感性和特异性均太低。即使使用卡托普利后(即所谓卡托普利试验)测定 PRA,其敏感性也只有 60%~70%,而其他方法却可得到更好的结果同步测定肾静脉的肾素浓度和活性,并计算肾静脉肾素比值的方法曾经风靡一时,但是这种方法检测肾血管性高血压的敏感性和特异性大约为 75%,与有创的检查方法相比太低,但后者需要掌握专门技术,并进行精确的分析。这种比值有助于证明解剖学上的变化,及患者高血压的原因,但这种方法不能作为筛选的工具。

(3)影像学检查:最早用于诊断肾血管性高血压的无创性影像学检查方法是快速一序列的静脉肾盂造影和标准肾扫描。即使经过专家的检查,两者的敏感性也不高(扫描为 65%~70%,肾盂造影为 75%),所以都不再作为诊断的方法使用。肾脏二维超声检查的优点是无创性,可广为使用。有些实验室,这种检查方法的敏感性可达 90%~95%。然而,腹部气体和脂肪使肾动脉难于显现,且结果常取决于检查者的水平。在拥有专业技术人员的诊疗中心,对于一些特殊的患者,常作为一个有用的检查方法。而多数情况下,这种方法获益不大。钆增强的 MRI 和 CT 血管造影是用于肾动脉显像的崭新的、价格更为昂贵的检查方法;这些无创性的检查方法正逐步被广为接受。然而在图像质量没有得到改进,价格没有下降之前,当需要肾动脉的图像时,这些方法还不能取代血管造影技术。

表 61-11　肾血管性高血压的检查：疑似患者进一步检查的选择指南

低度怀疑(应该检查)
1或2期高血压，无临床线索
中度怀疑(推荐无创性筛选检查)
3期高血压[JNC Ⅵ：≥180mmHg(24.0kPa)/≥110mmHg(14.7kPa)]
标准治疗方法仍难于控制的高血压
突然发生的持续性2～3期高血压，且年龄＜20岁
高血压伴有腹部杂音者(持续时间长、音调高，局限于肾动脉周围区域的杂音)
吸烟者，伴有闭塞性血管病变的患者(脑血管、冠状动脉、外周血管)，或无法解释的血肌酐持续升高的患者，同时合并2～3期高血压[舒张期血压超过105mmHg(14.0kPa)]
高度怀疑(可考虑直接进行动脉造影)
高血压3期伴有进行性肾功能不全，或侵入性治疗难于控制，特别是吸烟者或有闭塞性血管病变者
加剧或恶化性高血压(眼底Ⅲ或Ⅳ级)
高血压伴有新近不明原因的血肌酐升高，或可被ACEI或ARB诱发
中度到严重高血压，检测到肾脏大小明显不对称

表 61-12　肾血管性高血压的检查

生化
血清 K^+ 的测定
PRA(外周血肾素测定，或初始"活性"测定)
肾静脉肾素活性
Split 肾功能测定
影像学检查
快速一序列的静脉肾盂造影和标准肾扫描
肾血管造影
卡托普利(或依那普利)肾血管造影
动脉法数字减影血管造影
标准血管造影
肾脏二维超声
磁共振血管造影

用标记三乙基三胺五乙酸(DTPA，测定肾小球滤过功能)或卡托普利MAG-3(测定肾血流量)进行的同位素肾血管造影，是创伤性较小的方法，能测定肾灌注和肾功能之间的差异。严格控制，能使整体敏感性和特异性达到90%，特别是患肾性高血压的概率较大的患者。检查之前，要停止使用ACE-I和ARBs，单剂量卡托普利引起的不良反应极为罕见。用卡托普利进行放射性核素肾血管造影还能提供肾功能方面的信息。如果达到峰值活性的时间起初正常，而在使用卡托普利后("卡托普利诱发的改变")变为异常，那么经过再血管化，治愈或症状改善的可能性极大。

动脉法数字减影血管造影是确定肾动脉解剖结构和明确是否存在动脉狭窄的最常使用的检查方法。此外，能确定病变的类型(开口处、非开口处或分支)。这种方法的缺点是需要动脉穿刺、费用高和造影剂所致的肾损害的危险。在许多中心，只要有适应证，和经皮肾动脉成形术一并完成。

最近的一项临床试验和一系列的结果显示，与药物治疗相比，肾动脉的常规再血管化并无益处。笔者一般不支持再血管化，除非血压持续不降，肾功能减退，或有证据表明损伤明显影响了肾功能(卡托普利肾图上，卡托普利所致的阳性改变或肾静脉肾素比值＞1.5)。解剖上出现肾动脉狭窄，并不意味着这种改变一定会引起血压升高(功能性肾动脉狭窄)。

在决定是否需要进行肾血管性疾病的筛选时，临床医生必须考虑如何分析将获得的数据。在许多肾血管性高血压患者，血压可以通过药物治疗很好地控制。如果外科手术或血管成形术的危险性很高，或患者在得知其患有可实行手术的病变时，并不同意进行再血管化治疗，则不需要再进行进一步的特殊检查。

2. *嗜铬细胞瘤*　嗜铬细胞瘤患者几乎都是主诉有症状的，其特点通常是阵发性的，即阵发性发作或"一次发作"。阵发性发作常常较为典型，

在每个患者通常都是相似的。阵发性发作可以是一天几次或几周或几个月一次。其特征是常可能存在触发的诱因(如体位变化,某些食物、外伤、疼痛或药物),这应该可以提高临床医生怀疑嗜铬细胞瘤的警觉性。高血压也不像经常描述的那样总是阵发性的,有些血压升高,有些血压是正常的。虽然血压确有很大范围的可变性,但事实上,大部分血压是升高的。嗜铬细胞瘤三个最常见的症状是头痛、出汗和心悸(表 61-13)。许多其他的症状——特别是焦虑、无力和颤抖也很常见。症状发作的方式能帮助鉴别肿瘤所分泌的是哪一种主要激素。当去甲肾上腺素为主要分泌的激素时,患者主要表现为苍白。而如果产生的是大量肾上腺素时,患者更容易表现为潮红。

表 61-13 嗜铬细胞瘤的症状和体征

症状[1]	发生频度(%)	体征[2]	发生频度(%)
头痛	40～96	高血压	>90
出汗	40～74	持续性	50～60
心悸	45～70	间歇性	2～50
苍白	40～45	阵发性	50
神经质和(或)焦虑	22～43	体重下降(高代谢状态)	80
颤抖	29～31	眼底改变	50～70
		直立性低血压	40～70

(1)不常见的症状:潮红,雷诺现象,恶心,癫痫发作,头晕,呼吸困难以及腹痛、胸痛或上肢痛

(2)不常见的体征:手足发绀,心动过缓,发热和糖耐量异常

嗜铬细胞瘤的实验室检查:虽然对于肾血管性高血压患者或盐皮质激素过多的患者,采用药物治疗是可行的,有时也是值得的,但就嗜铬细胞瘤而言,切除肿瘤几乎总是紧迫的。当出现肾性高血压的临床表现时,说明嗜铬细胞瘤可能是引起患者高血压的原因,可进行许多检查来进一步确定诊断(表 61-14)。如果怀疑为嗜铬细胞瘤,需要检测的生化指标是观察儿茶酚胺产生是否增加。最近一些中心对血浆 3-甲氧基肾上腺素(metanephrines)显示了极大的关注,但是 24h 尿中测定总儿茶酚胺的分泌(去甲肾上腺素,肾上腺素和多巴胺)或它们的代谢产物(香草扁桃酸或 3-甲氧基肾上腺素),其价值不高,敏感性和特异性也不高。无论是测定尿或血浆,必须注意标本收集过程中的情况;在同一份尿标本中,应同时测定肌酐,并确保收集的确是整 24h 的尿标本。为了减少假阳性结果,在收集标本时,患者应处于非应激状态。

表 61-14 嗜铬细胞瘤的诊断方法

生化	影像学检查
尿游离儿茶酚胺	轴向计算层析成像技术
尿香草扁桃酸	MRI(尤其是 T_2-weighted 显像)
尿 metanephrines	^{123}I-iodobenzylguanidine(碘苯胍乙啶)
血浆儿茶酚胺(或 metanephrines)	腹部超声
胰高血糖素刺激试验	肾上腺静脉或腔静脉引流
	血管造影

虽然尿检的诊断价值不大,血浆儿茶酚胺和(或)去甲肾上腺素(metanephrines)测定却很有意义。如果血浆儿茶酚胺(去甲肾上腺素加肾上腺素)在基线水平上超过 2 000pg/ml,那么嗜铬

细胞瘤的可能性就极大。如果低于 1 000pg/ml,就可以排除诊断;而对于血浆儿茶酚胺水平为 1 000pg/ml 和2 000pg/ml 的患者,可乐定抑制试验可以帮助诊断。在准备充分、严密监护的患者,如果口服 0.3mg 可乐定后,血浆儿茶酚胺水平没有被抑制,应该进行进一步的有创检查来明确有无嗜铬细胞瘤。

对于选择何种影像学方法作为初始的检查步骤也存在争议。CT 扫描敏感性最高,几乎可以为嗜铬细胞瘤定位,特别是肾上腺或腹部的肿瘤。MRI 的优点是不需要造影剂(CT 扫描有时需要),有助于非肾上腺或非腹部的嗜铬细胞瘤的定位。T_2-weighted 显像仅出现在嗜铬细胞瘤和肾上腺肿瘤患者,这有助于非生化因素所致的肾上腺增生(所谓累积瘤)与高代谢或恶性肿瘤的鉴别。

^{123}I-iodobenzylguanidine(^{123}I-MIBG)扫描对于高度可疑但 CT 和 MRI 检查不能定位的嗜铬细胞瘤特别有帮助。这种放射性药物是胍乙啶的类似物,能够密集于嗜铬细胞瘤和其他神经系统肿瘤中。如果开始的 CT 或 MRI 扫描结果阴性或可疑,那么这种全身扫描有助于肿瘤的定位。这种方法的敏感性超过 90%,但尚不能广泛应用。

3. 原发性醛固酮增多症　一个未经治疗的高血压患者如果血钾明显降低(血钾≤3.2mmol/L),肾脏钾排泄(24h 尿钾>30mmol),PRA 低于 1ng/(ml · h),血浆或尿醛固酮水平升高,诊断可以确定。然而,因为这些数值常常不是很稳定,因而诊断也不能很明确,在这种情况下就需要在盐负荷时进行多项检查。

对于肾功能正常的患者,鉴别原发性醛固酮增多症最好的方法是在盐负荷时测定 24h 尿中醛固酮的排泄(表 61-15)。盐负荷(>200 mmol/d)3d 后,24h 醛固酮排泄率>14μg,可以从原发性高血压中筛选出大部分醛固酮增多症的患者。仅有 7%原发性醛固酮增多症的患者该值在原发性高血压患者的范围内。相反,约 39%的原发性醛固酮增多症患者,血浆醛固酮水平在原发性高血压患者的范围内。低钾和 PRA 的抑制是诊断的依据,但是,一项或两项缺失,并不能排除诊断。

表 61-15　盐皮质激素负荷状态的检查方法

生化	影像学检查
血钾	腹部超声
血浆肾素活性测定	计算机同轴断层扫描
血浆醛固酮测定	二碘胆固醇扫描
血浆醛固酮/肾素比值	肾上腺静脉造影
24h 尿醛固酮排泄率	
血浆 18 羟基皮质酮	
血浆 18 酮基皮质醇	
肾上腺静脉血醛固酮测定	

然而,许多原发性醛固酮增多症的患者,实际上并没有低钾血症,在报道的病例中,7%～38%的患者血钾浓度正常。另外,10%～12%已确诊患有肿瘤者在短期盐负荷时,也没有出现低钾血症。另一个用于排除原发性醛固酮增多症的方法是血浆肾素活性<1ng/(ml · h),或者在钠和水耗竭以及直立位后,血浆肾素活性升高不能达到 2ng/(ml · h)。但是,约有 35%的此类患者在给予适当刺激时,能达到 2ng/(ml · h)。此外,约 40%的原发性高血压患者也可以有 PRA 的下降,这些患者中有 15%～20%在刺激状态下血浆肾素活性<2ng/(ml · h)。

血浆醛固酮/肾素比值用来了解 PRA 和循环中醛固酮浓度的适当范围,但作为普查方法,特异性可能太低。据推测,大量产生的醛固酮使容量增加,这可抑制肾素的合成但并不影响醛固酮的自主产生。这两个值的测定都有共同的局限性:第一,血浆醛固酮水平固有的可变性,即使在患有肿瘤时依然存在,这会使两比值的绝对值发生变化;第二,药物的作用,这些药物即使在停用

后很长时间，也能使肾素明显、长久的增加，同样也能改变这个比值。

原发性醛固酮增多症最常见的原因是醛固酮性腺瘤（占所有确诊病例的70%～80%）。20%～30%的病例是由于肾上腺皮质球状带增生所致（双侧肾上腺增生）。有些报道的病例其症状介于腺瘤和皮质增生之间。鉴别这两者很重要，因为大多数腺瘤可采用外科手术的方法，而双侧肾上腺增生的患者其血压难于控制。

腺瘤更容易出现自发性低血钾，血钾低＜3.0mmol/L，血浆18羟基皮质酮＞100ng/ml，血浆醛固酮浓度随体位变化而减少。此外，腺瘤大多数不参与盐平衡的变化，对ACTH似乎更为敏感，而与此不同的是，肾上腺皮质增生对注射血管紧张素Ⅱ更为敏感。血浆18羟基皮质酮＜100ng/ml，血浆醛固酮浓度随体位变化而增加，或者两者同时出现，通常提示为肾上腺皮质增生，但不能完全排除腺瘤的可能。

肾上腺CT扫描应该是肿瘤定位的第一步检查方法。这项无创检查可使直径≥1.5cm的腺瘤得到准确定位。直径1～1.4cm的小肿瘤，仅有60%可通过CT扫描检出。而直径＜1cm的肿瘤很难检出。通过高分辨率的CT扫描，可使腺瘤定位的敏感性超过90%。当生化检查高度怀疑为腺瘤而肾上腺CT扫描不能确定时，应该测定肾上腺静脉血醛固酮水平。

肾上腺皮质增生，以及双侧肾上腺腺瘤可能需要双侧肾上腺切除，外科手术的风险极大的患者是选择药物治疗的适应证。原发性醛固酮增多症不能用双侧全肾上腺切除的治疗方法。已知，原发性醛固酮增多症所致的高血压是盐和水依赖性的，最好的治疗方法是持续限制盐和水。利尿药通常使用的剂量是氢氯噻嗪（双氢克尿噻）25～50mg/d，或呋塞米80～160mg/d与螺内酯100～200mg/d或咪吡嗪10～20mg/d合用。这样联合使用通常可在2～4周使低钾血症迅速纠正，血压恢复正常。

大多数醛固酮引起的腺瘤患者，通过手术切除可恢复正常，异常的生化指标逆转。70%的患者在术后1年依然维持正常，但是术后5年，仅有53%能维持正常。正常钾平衡的恢复是永久性的。接受手术治疗的患者应该继续8～10周药物治疗，以降低血压，纠正代谢紊乱。因为这些患者存在严重的钾丢失，在术前必须予以纠正，因为在麻醉期间，低钾血症可增加心律失常的危险性。醛固酮所致的腺瘤切除后，常会出现选择性低醛固酮血症，尽管这些患者的PRA已经通过使用慢性利尿药的治疗得到恢复。钾的补充应该谨慎小心，并严密监测血钾的变化。充分保留盐皮质激素的活性常能预防正常摄入钠时肾脏对钾的过度潴留。醛固酮产生的异常在治疗切除后可持续3个月。

4. 其他类型继发性高血压的鉴别　除了这3种最常见、病因明确并有可能治愈的继发性高血压外，还有很多种少见的类型，引起高血压的基因缺陷尚不清楚。包括酶缺陷，如11-α羟化酶缺陷和17-β羟化酶缺陷，其他先天性疾病，如ask-upmark肾，外伤如page肾，泌尿道的原因如肾盂积水，内分泌疾病如Cushin综合征和Cushin病，甚至感染性疾病如肾结核。血压升高可以是诊断这些疾病的第一线索。还有两种并不少见的病因较为明确的继发性高血压值得临床医生的关注，医源性高血压（见表61-8）和睡眠-呼吸暂停。在给患者下高血压诊断之前，应该停用表中所列的所有药物和其他物质。睡眠呼吸暂停与高血压和肥胖之间的关系很早就被认识。肥胖的高血压患者出现典型的呼吸暂停的临床表现（白天昏昏欲睡，打鼾）时，临床医生应该警觉患者是否患有这种疾病。

七、高血压的治疗

JNC 7中2期高血压患者［收缩期血压≥160mmHg(21.3kPa)或舒张期血压≥100mmHg(13.3kPa)］应该给予药物治疗，高血压一旦诊断并确定（见表61-3），通常需要两种药物治疗。1期高血压患者应该改变生活方式（表61-16），如果没有达到目标血压，应该给予药物治疗（特别是从噻嗪类利尿药开始；表61-17）。高血压前期患者如果没有糖尿病或肾脏病变，应该改变生活方式。无论这些情况是否出现，血压都应该控制在130/80mmHg(17.3/10.7kPa)以下，建议患者药物治疗加改变生活方式。对于所有患者，如果有使用某种特殊类型抗高血压药物的“强制性适应证”（表61-18），那么应该给予相应类型的药物，因为根据临床研究结果，能改善这些疾病的预后。

表 61-16 预防和治疗高血压的生活方式改变

降低血压的初步生活方式改变
成人要达到并维持正常的体重(体重指数,18.5～24.9kg/m²)
减少膳食中钠的摄入,不超过100mmol/d(约为每天6g氯化钠或2.4g钠)
增加规律的有氧运动,如快速行走(每周大部分时间里,每天至少30min)
减少乙醇摄入,大多数男性,每天不超过28.3g(30ml)乙醇[如679.2g(720ml)啤酒,283g(300ml)白酒,或56.6g(60ml)100-proof spirits(含标准乙醇量的酒);女性和体重轻者,每天不超过14.2g(15ml)的乙醇]
保证膳食中有适当钾的摄入[每天>90mmol(3 500mg)]
多食水果和蔬菜,多食低脂的奶类产品,少食富含饱和脂肪酸和全脂的食物[见饮食控制高血压的膳食计划(DASH)]
生活方式改变的常规建议
杜绝烟草(是影响血压的重多因素中,可以减少心血管危险性的独立因素)
多食鱼类(能改善脂质结构,其降低心血管危险性的作用比降低血压所起的作用更为明显)
增加膳食中纤维素的摄入(改善脂质结构,除了对血压的作用外,还能独立地减少癌症的危险性)
没有作为常规推荐的生活方式的改变
生物反馈
膳食中钙的摄入
膳食中镁的摄入
微量元素的摄入

表 61-17 常用口服降压药的药理学分类

药物	剂量(mg/d)	每天服用次数	作用机制	特别关注
利尿药				
噻嗪类及相关药物			减少体内钠含量和细胞内水容量	在血肌酐<176.8μmol/L(2mg/dl),或肌酐清除率≥50ml/min时,降压效果比襻利尿药更强
氯噻酮	12.5～25	1		
氢氯噻嗪	12.5～25	1		
襻利尿药			在Henle襻升支抑制 Cl^- Na^+ 泵	即使患者伴有肾功能恶化或心力衰竭仍然有效
Furosemide	20～320	2		
Torsemide	5～100	1		
保钾利尿药			增加的 K^+ 再吸收	单独使用利尿效果差;血肌酐>221μmol/L(2.5mg/dl),特别是合并使用ACE-I,ARBs,补 K^+ 或使用NSAIDs时,可引起高钾血症
Amiloride	5～20	1		
Triamterene	37.5～75	1		
螺内酯(安体舒通)	12.5～50	2～3	醛固酮拮抗药	
Eplerenone	25～100	1	选择性醛固酮拮抗药	
肾上腺素能受体拮抗药				
β阻断药				
心脏选择性				
阿替洛尔	25～100	1	抑制 β_1 受体,减少CO,减慢心率,增加SVR	大剂量时抑制 β_2 受体
美托洛尔(美多心安)	50～200	1～2		
非心脏选择性			同时抑制 $\beta_1\beta_2$ 受体	更易发生哮喘
Nadolol	20～240	1		
普萘洛尔	40～360	1～3		
Timolol	20～40	2		
具有内源性拟交感活性(ISA)			具有部分激动β受体的作用	与无ISA的药物相比,较少引起心动过缓和高三酰甘油血症
Acebutolol	200～1 200	2		

（续 表）

药物	剂量(mg/d)	每天服用次数	作用机制	特别关注
Pindolol	10～60	2		
抗肾上腺素能药物				
中枢抑制药			刺激脑部的 α-肾上腺素能受体，引起交感传出活性的抑制，减少	突然撤药可引起高血压危象
α-甲基多巴	250～1 500	2		
可乐定	0.1～0.6	2		
可乐定 TTS 片	0.1～0.3	每周 1 次		
选择性 α_1 受体阻断				
Doxazosin	1～16	1	抑制 α_1 肾上腺素能受体；减少 SVR.CO 可以轻度增加	首剂低血压；可引起直立性低血压
Terasozin	1～20	1		
α，β 受体阻断药			同时阻断 α、β 肾上腺素能受体	
拉贝洛尔	200～800	2～3		
卡维地洛	6.25～50	2		
钙离子拮抗药			阻断钙进入血管平滑肌细胞；减少 SVR	
非二氢吡啶类				
Verapamil	120～480	1～2	对窦房结、房室结抑制作用小	比上面提到的药物具有更强大的血管扩张作用；副作用：踝部水肿，头晕，心动过速，头痛
Diltiagem	120～540	1～3		
双氢利尿类				
尼非地平	30～150	1～3		
非诺地平 ER	2.5～10	1		
氨氯地平	2.5～10	1		
ACE 抑制药			阻断血管紧张素Ⅰ转化为血管紧张素Ⅱ；减少醛固酮；增加缓激肽和扩张血管的前列腺素水平；降低 SVR，CO 无变化	可引起高钾血症，特别是在肾功能受损，合用保钾利尿药，补钾或者使用 NSAIDs；肾血管性高血压者可引起肾衰竭（见原文），可引起咳嗽
卡托普利	25～300	2～3		
依那普利	2.5～40	1～2		
赖诺普利	2.5～40	1		
苯那普利	10～40	1		
雷米普利	2.5～10	1		
奎那普利	10～40	1		
群多普利	1～4	1		
培朵普利	1～8	1		
血管紧张素受体抑制药			阻断 AT_1 受体	很少咳嗽，与 ACE-I 相比，血管性水肿较少
氯沙坦	25～100	1～2		
缬沙坦	40～320	1		
厄贝沙坦	75～300	1		
坎地沙坦	4～32	1		
替米沙坦	20～40	1		
Eprosartan	400～800	1		
Olmesartan	20～40	1		
直接血管扩张药			通过开放 K^+ 通道直接舒张血管平滑肌	因为水潴留和放射性心动过速，使这类药物很少作为单药治疗的选择；通常和利尿药和 β 阻断药合用
肼屈嗪	20～300	1～2		
Minoxidil	2.5～30	1～2		

SVR. systemic vascular resistance，全身血管阻力；ACEI. angiotensin-converting enzyme inhibitor，血管紧张素转换酶抑制药；ARBs. angiotensin Ⅱ receptor blockers，血管紧张素Ⅱ受体拮抗药；NSAIDs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs，非类固醇抗炎药；TTS. transdermal therapeutic system，经皮肤治疗系统；ISA. intrinsic sympathomimetic activity，内源性拟交感活性

表 61-18 临床研究证明一些特殊类型抗高血压药能减少发病率和死亡率的"强制适应证"

"强制适应证"	1997	2003
心力衰竭(收缩性)	ACEI (CONSENSUS, SAVE 等)	β阻滞药(MERIT-HF 等);螺内酯(RALES);ARB (Val-HeFT)
1 型糖尿病	ACEI(CCSG)	
2 型糖尿病(心血管事件)		ACEI(MICRO-HOPE)
糖尿病肾病		ARBs(IDNT,RENAAL);ARB+ACEI(COOPERATE)
2 型糖尿病:进展性微量蛋白尿		ACEI(MICRO-HOPE);ARB(IRMA-2)
已有心血管疾病		ACEI(HOPE)
老年人	利尿药(SHEP)	ACEI 或 DHP-CA(STOP-2)
	DHP-CA(Syst-Eur)	DHP-CA(Syst-China) ARB(SCOPE,二线用药)
非糖尿病肾损		ACEI(REIN,AASK)
卒中后/TIA		ACEI(PROGRESS)
LVH(严格标准)		ARBI(LIFE)

生活方式改变:JNC7 报道是基于全国高血压教育计划的最新专家建议,伴有肥胖的高血压患者需减轻体重,膳食中钠的摄入应≤100mmol/d,乙醇的摄入应调整至每日不超过两种。除了不能运动或运动对其不安全者,无论有无肥胖,所有高血压患者,都应该增加体力活动。对于多数这些建议不实用的患者,或已经被执行仍无效者,应尽早采取药物治疗。

毫无疑问,生活方式的因素,如膳食、运动和应激都能影响血压。体重水平及体重指数(体重/身高^2)和血压水平呈明显的正相关,膳食中钠与血压的关系也是很明确的,特别是在少量和中等量摄入钠离子及被认为是盐敏感型者。其他营养物质,如钾,鱼油中的 ω-3 脂肪酸,也许还有钙、镁等,均和血压呈负相关。久坐的或者很少参加有氧运动的个体与对照组相比,抑或有其他变量,血压容易升高。应激和血压的关系尚不清楚。机体或精神上的应激反应会使血压一过性升高,但是,长期焦虑和应激的关系还没有完全阐明。

评估这些关系的目的自然是要通过改变生活方式来降低血压(见表 61-16)。一项有关膳食调整减轻体重的系统综述(18 项研究,2 611 名患者参加)表明,体重下降 3%～9%,可使收缩压和舒张压下降约 3mmHg。在所有有对照的临床试验中(包括高血压预防一1 试验和老年人营养问题的试验),减轻体重是降低血压最有效的生活方式改变。另一项系统综述(58 项试验,2 161 名患者参加)表明,限制盐摄入(减少 118mmol/24h)可使血压下降 3.9/1.9mmHg(收缩压和舒张压均 $P<0.001$)。大部分随机的临床研究,包括其他非药物治疗方法,如钾,镁,ω-3 脂肪酸(鱼油中提取),或大蒜类物质,均没有显示改变血压的作用。

最近有 3 个前瞻性、随机、配对良好的研究均采用了这 2 个最成功的生活方式改变的方法(体重和钠)。其中最短的是 PREMIER 临床试验,810 名成年高血压患者,血压(120～159)mmHg(16.0 ～ 21.2kPa)/80 ～ 95mmHg(10.7 ～ 12.7kPa),随机分层 3 个治疗组。6 个月以后,行为干预组进行了运动,减轻体重和限制钠盐摄入,与"仅给予建议"组相比,血压下降了 3.7/1.7mmHg($P<0.001/0.002$)。除了行为干预,还给予应该 DASH 指导的患者,血压下降更为明显(4.3/2.6mmHg,$P<0.001/0.001$)。而数据采用 JNC Ⅵ的血压作为观察终点,得到了更为鼓舞人心的结果。在与其他研究结果进行比较之前,还需要长期的随访。

高血压预防-2 研究(TOHP-2)是更早的、时间较长的试验,对通常的采用 2x2 因素设计,分析了减轻体重和限制钠盐的价值。6 个月时,限制钠盐和减轻体重组效果最为明显(血压下降 4.0/2.8mmHg,去除了常规的护理),而采用单一治疗方法组血压下降不大(仅仅减轻体重组为 3.7/2.7mmHg,仅仅限制钠盐组为 2.9/1.6mmHg,同样也去除了常规的护理)。然而在随访 3 年时,

血压下降有了明显的差距:两者结合治疗,仅使血压下降了1.1/0.6mmHg。这个结果使生活方式改变的另一个难点显现出来:长期研究所见的累犯率升高。能坚持药物治疗者已是非常少,而能坚持生活方式改变者更是寥寥无几。正如TOHP-1研究,每一组和每一个个体的方案都由训练有素的营养师负责,结果这变成了一个价格不菲的降压方法。

另一个长期、随机、对照良好的研究是TONE(老年人非药物治疗的研究),它直接评价了生活方式改变的价值,这项研究同时还在不同的人群中,采用不同的观察目标,评估了减轻体重和限制钠盐的有效性。只有60~80岁的高血压患者入选,所有入选者已经接受了一种药物治疗。TONE的目的是观察由训练有素的职业培训师指导的正规生活方式,是否能使高血压患者保持健康,并逐渐停止药物治疗。结果却非常令人失望。30个月以后研究结束,与38%没有接受积极的生活方式调整的患者相比,44%积极治疗的患者,在没有使用降压药的情况下,仍能保持血压控制良好。虽然这个结果有统计学意义($P<0.001$),它同时也意味着56%的患者即使在专家的指导下采用了最好的生活方式的调整,但要使血压得到良好控制,必须要加用降压药物。

随机的临床试验(PATHS)已显示了减少乙醇摄入的益处。这项研究在荣军医院的7个科室共入选了641名患者,他们均积极参与,各项检查指标正常,但每天至少要摄入6种含乙醇的饮料。这些入选者一旦进入研究,在随机分至强化控制组或普通护理组之前,要减少20%的乙醇摄入量。强化控制组的患者受到频繁督促,因而平均乙醇的摄入减少到每天2种,这比普通护理组(每天3.3种)明显要好的多。虽然有这些改善,但是在2年的研究结束时,血压和心血管事件的发生情况并没有差异。最近一项关于减少乙醇摄入对血压影响的荟萃分析指出,这种作用不如减轻体重、限制钠盐摄入和体力活动显著,但是对于血压(2.5~4.0)mmHg/(0.9~1.2)mmHg(1mmHg=0.133kPa)的变化,还是有统计学意义的。

Appel和同事的降低高血压的饮食治疗研究(DASH)结果显示,与对照组相比,多食水果和蔬菜组可使血压下降2.8/1.1mmHg。水果和蔬菜含有的钾和镁占美国人饮食的75%,而对照组只有25%。食物中富含钙的"复合型"饮食,其所含的全脂和饱和脂肪较少,食用这种食物与对照组相比,血压下降5.5/3.0mmHg。在DASH研究中的高血压患者($n=133/459$),血压下降非常明显(11.4/5.5mmHg)。尽管这项研究时间较短(仅仅8周),只在4个中心专家的特别指导下进行,并不能在人群中普及,但是这种方法提示,在正常高血压的人群中,采用饮食中营养成分的调整,可起到预防高血压的作用。DASH膳食与普通饮食不同,提供大量的钾、镁和钙,同时也限制食物和饱和脂肪的摄入。在DASH-钠研究中,得出了更鼓舞人心的结果。低盐饮食的患者与随机采用高盐饮食的对照组相比,血压明显下降6.7/2.5mmHg;而单纯的DASH饮食,血压下降减少,为3.0/1.6mmHg。还需要在非选择性的人群中,开展进一步的、较为长期的研究来证实这些结果,并确定DASH和(或)DASH钠饮食是否能成为人群中有用的治疗方法。

所有生活方式改变的建议都包括戒烟和杜绝烟草。其原因是要保持心血管系统的健康状态,而不是因为吸烟和血压之间有什么直接关系。实际上,在流行病学的研究中还没能显示吸烟与血压之间有直接关系,而且常常有相反的结果(吸烟者血压较低)。然而,很明确的是,吸烟能一过性地升高血压和心率(约15min),30min消失。其机制是吸烟可使儿茶酚胺的分泌增多。所以,笔者建议,诊所测量血压不应在吸烟或摄入咖啡因(另一种可使吸烟一过性升高的物质)后30min内进行,在患者不吸烟时测量血压,就可以避免吸烟所致的血压升高。ABPM研究也确实发现吸烟者在白天吸烟时比不吸烟者白天的血压要明显升高。戒烟的建议显然是很合理,且值得去做的,这不仅因为能保持心血管系统的健康状态,而且能减少吸烟对血压的影响。

轻度高血压治疗的研究(TOMHS)可能是最重要的、长期的临床试验,这个研究包括了随机选择的生活方式的调整。它比较了5类抗高血压药物(利尿药、CAs、ACE抑制药、α阻滞药和β阻滞药)与安慰剂的效果,即中年、轻度高血压患者(研究开始时,平均血压140/91mmHg),在进行全面生活方式调整的基础上,包括减轻体重,限制钠盐

摄入,减少乙醇摄入及运动,再加上这些药物治疗。研究的一个组只接受生活方式调整和安慰剂(即不使用降压药)。在TOMHS研究中,膳食建议和运动程序都是在有资质的营养师和训练有素的运动生理学家的指导下进行。患者得到多次个人和小组访视。安慰剂治疗组血压从140/91mmHg下降到132/82mmHg(下降了9.1/8.6mmHg),在随访的4.4年中,甚至在很长的时间内已不注意限制钠盐、减轻体重及增加运动量,血压也仍然一直稳定在这个水平。TOMHS研究最重要的发现可能是药物治疗组加上生活方式改变与不使用药物治疗组比较,心血管事件的发生率有统计学意义的降低($P<0.03$)。药物治疗组总体血压达到平均125/79mmHg,下降了16/12mmHg。即使通过生活方式改变已使血压明显下降者,再加上药物治疗,也能使心血管事件的发生明显减少,这可能是血压降的更低的缘故。

这项研究的最终结果表明,生活方式的调整虽然能成功地把血压降低到靶目标,但都不能减少心血管疾病的发病率,甚至死亡率;药物治疗和治疗性生活方式改变的结合能使血压降得更低。事实上,药物治疗降低血压,预防心血管并发症的价值,在这个低危组的研究中已经很清楚地表明,这就是当前强调推迟药物治疗,甚至在低危组的患者中。此外,在TOMHS研究中,在不同场合,通过非常广泛的问卷调查,对患者生活质量进行了评估,结果显示,血压降得最低时,患者感觉最好。这个结果还分析了患者是联合治疗,还是仅采用生活方式的调整。医生在控制血压时,应该通过结合药物治疗和生活方式的调整,使血压下降达到最安全,而不要忽视高血压患者治疗中的任何一个方法。

生活方式改变能减少心血管事件还缺乏证据,但这并不意味着内科医生可以摒弃非药物治疗方法。对于大多数患者,一个鼓励他们减轻体重;限制钠的摄入;多食富含钾、镁、钙的食物和鱼类;有规律的参加运动;中等量饮酒(如果他们饮酒);戒烟;减少压力。最重要的是降低血压,也许要降到能耐受的、安全的最低限,但不宜花费过多的个人和社会的费用。

主张生活方式调整者和那些认为这最多只是一种辅助方法者之间的冲突并不重要。无论如何,建议大多数患者采取治疗性生活方式的改变都是必要的。只要采取这种方法,就可以很好地预防或延迟在同样的年龄阶段发生真正的血压升高。许多高血压患者也能比单纯使用降压药物更好的降低血压。生活方式的改变是在全社会减少高血压发病率和降低平均血压水平的最基本的公共健康保障措施。如果这种方法能成功实施,将比对已有高血压才用药物治疗能挽救更多的生命,预防更多的MI、卒中和心力衰竭的发生。

八、药物治疗

高血压的最终治疗目的是减少心血管和肾脏疾病的发病率和死亡率,短期目标是使用尽量少的干预性手段获得推荐的目标血压。所谓"干预性"有几方面,需要费用低、门诊随访次数少,不良反应少,以及使用方便。医生在对高血压患者进行初始治疗的药物选择或许最为重要,大约1/3患者对初始治疗有反应,能够耐受合理用药。如果用药得当,初始治疗就可能控制血压达标,成为患者长期使用的药物。其他患者需要联合治疗,在初始治疗时就需考虑可能需要加用何种药物控制血压达标。

(一)降压药物的分类

降压药有多种分类方法。有的降压效果显著,仅在高血压急症中使用,大多数口服制剂用于长期治疗。按药理学和主要的作用机制可以进一步分类(见表61-17)。已有100余种降压药和50种复方制剂可供选择。

(二)替代与临床终点

医生在选择降压药物时不能单看血压降低程度,高血压治疗的目的是防止出现临床终点事件。所谓的替代终点或中间终点是指通过治疗可以延缓或促使临床终点的出现的一些因素,一些替代终点与发病率、死亡率缺乏相关性,如CAST试验中室性期前收缩的减少,女性健康倡导计划(WHI)中血脂水平变化,ALLHAT试验中血糖和胆固醇变化。降压可作为一个替代终点,治疗高血压的真实目的是减少血压升高相关的发病率、死亡率,而不是单纯降低血压水平。医生需要证据支持选择的降压药能防止高血压相关的临床终点。医生依据大量的,其设计目的是评价某种药物减少高血压相关性心血管事件的作用不亚于

或优于另一种药物前瞻性临床试验的数据，所做的选择比从众多令人眼花缭乱药物中进行的选择更值得信赖。

(三)初始药物治疗

当调整生活方式不足以使患者血压达标时，医生作出治疗决策前有许多需要考虑的方面。不少人希望对所有高血压患者有简单、统一的建议可提供，遵循"循证医学"在特殊情况下也可应用。

1. *值得注意的情况* JNC Ⅵ和JNC 7中都认识到，高血压患者常伴随的疾病或情况可因特定的降压药得到改善。1977年，当时只有少数情况下，药物治疗可降低发病率和死亡率，现在可治的情况更多了(表61-18)。比如根据LIFE试验结果，符合康乃尔左心室肥厚(LVH)电压一时间标准的患者应该使用ARB治疗，而不是β受体拮抗药。在当前的治疗原则下(见图61-1)，这是形成降压治疗方案中独立于血压水平的首要考虑。

2. *症状改善* JNC Ⅵ和JNC 7中都提到患者有时使用抗高血压药物来改善症状而不是降低发病率和死亡率的情况。尽管缺乏长期降低心血管危险的数据，但治疗这些情况有利于提高患者的依从性，初始治疗中某种特定的干预会凌驾治疗原则之上。比方胃切除术后“倾倒综合征”引起慢性腹泻的患者，假如高血压初始治疗中使用维拉帕米，可能生活质量会更好。

3. *与安慰剂相比预防事件发生的比较疗效* 1997年以前，与安慰剂比较的临床试验仅发现利尿药和β受体拮抗药能减少原发性高血压的发病率和死亡率。Syst-EUR和Syst-China试验后二氢吡啶类(DHP)钙拮抗药也得到证实。试验中使用尼群地平和依那普利(或卡托普利)，如果需要再加上氢氯噻嗪治疗使血压达标。在PROGRESS试验中，初始的ACEI加或不加利尿药治疗比安慰剂对照更有效，在IDNT和RENAAL研究中，初始使用ARB治疗对阻滞肾脏复合终点更有效。在图61-2中总结了不同药物对初始治疗与安慰剂或不治疗比较对于预防卒中、心脏病事件和心血管死亡的相对有效性。初始的β受体阻滞药仅较安慰剂更有效的预防卒中，在早些的小样本荟萃分析中，老年人中β受体阻滞药初始治疗也得出这样的结论。

4. *初始治疗预防事件发生的比较疗效* 最近仅有少量包括ACEI或钙拮抗药在内的关于不同降压初始治疗的临床研究显示出预防主要心血管不良事件间有显著差异。为了概括这些数据，发表了很多荟萃分析。最近一篇文章表明钙拮抗药对治疗卒中稍有利，但有心肌梗死和心衰的危险。或许最重要的是，本文结果含27个研究，包括136 124例患者的荟萃回归分析，提示各种不同的药物可轻易达到不同解释的目标收缩期血压。

对不同药物的大型临床研究解读遇到的主要问题是所观察的终点的差别。当随机分组中血压控制有差别时，多数专家把这种差别归因于药物的劣势，把它作为原因，而非降压能力。公共卫生官员提醒我们临床研究的“意图一治疗”分析提供治疗策略的比较，而不是药物本身的比较。当以某药物开始的治疗策略不管在降压还是减少心血管终点方面证实比别的策略差，我们会容易地选择结果好的治疗策略。

四个近期的临床研究很有意思。ANBPT-2比较初始利尿药和初始ACEI治疗在预防首次心血管事件或死亡方面并不存在孰优孰劣。在减少主要心血管事件方面，LIFE研究显示LVH患者初始ARB(加或不加利尿药)治疗优于初始β受体阻滞药(加或不加利尿药)治疗。尽管氯沙坦组在降低收缩压和减少卒中方面表现出色，但并不能减少心脏病事件和死亡。CONVINCE研究提前终止，不能证明维拉帕米在内初始治疗方案与传统的利尿药或β受体阻滞药初始治疗等效。

可能最重要的是最近ALLHAT研究直接比较了噻嗪类利尿药如氢氯噻嗪，和同3种新的抗高血压药物，氨氯地平(CCB)，多沙唑嗪(α-受体阻滞药)，lisinopril(ACEI)。多沙唑嗪组显著增加心血管病而提前终止，终点包括冠心病、心衰、外周动脉疾病。尽管利尿药和两种新药间在主要终点(冠心病死亡或非致死性心肌梗死)上没有差别，但在治疗心衰方面明显优于两种新药，在降压、减少卒中和心血管事件方面优于lisinopril。鉴于其在预防高血压心血管并发症方面的优秀表现和低成本，ALLHAT研究小组推荐噻嗪类利尿药作为初始降压治疗的首选药物。

尽管存在干扰因素和解读上的偏颇，我们也很难忽略像ALLHAT试验这样大样本、随机、双盲研究的巨大力量。对55岁以上没有特别医疗

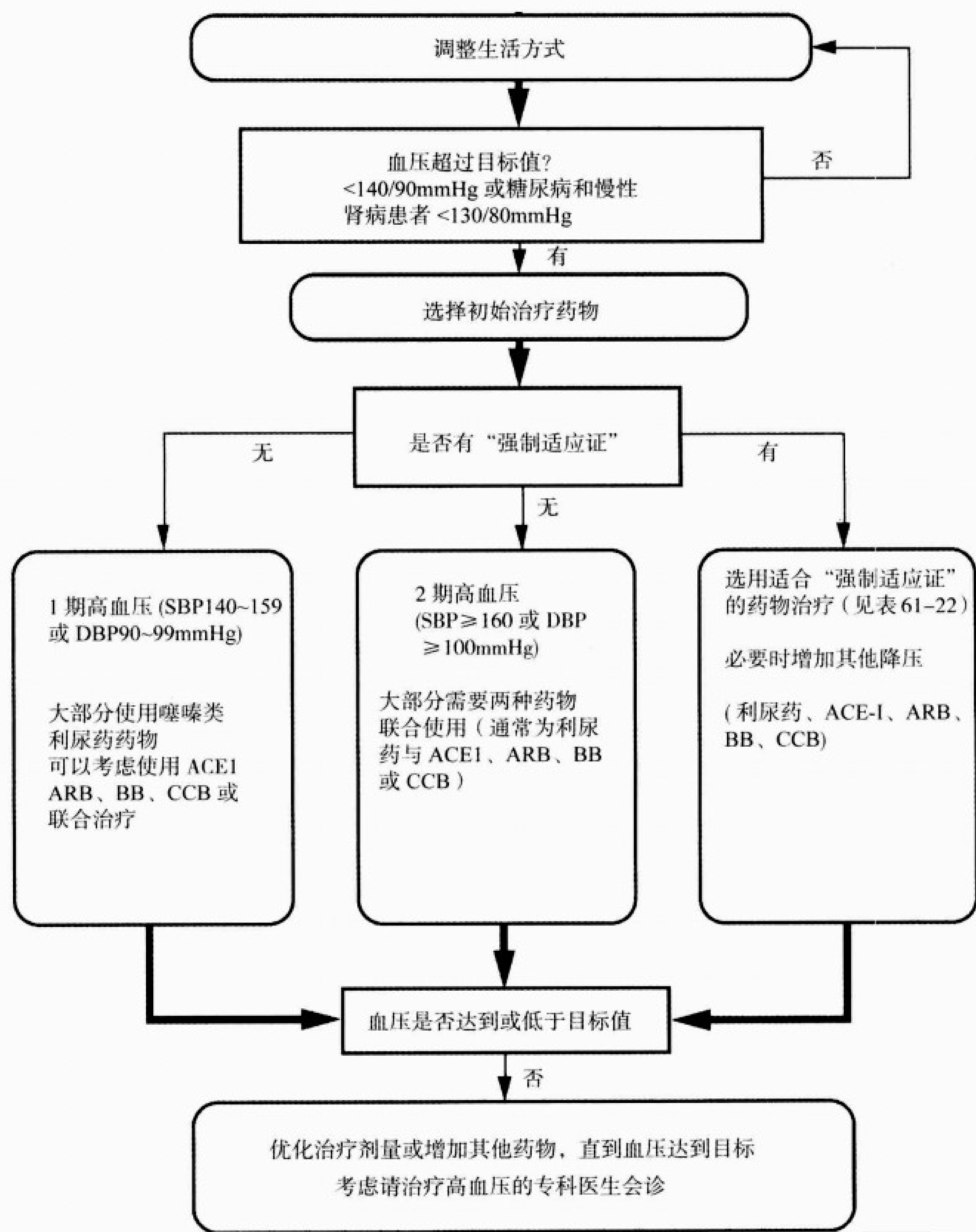


图 61-1　推荐的高血压治疗原则

笔者所推荐的高血压治疗流程图是基于大量的临床试验结果和 JNC7 修正的。1mmHg＝0.133kPa。BP. blood pressure，血压；SBP. systolic blood pressure，收缩压；DBP. diastolic blood pressure，舒张压；ACEI. angiotensin-converting enzyme inhibitor，血管紧张素转换酶抑制药；ARB. angiotensin receptor blocker，血管紧张素Ⅱ受体拮抗药；BB. beta blocker，β阻断药；CCB. calcium channel blocker，钙通道阻滞药

原因的个体，应首选噻嗪类利尿药降压。ALLHAT 研究中使用氯噻酮得出的结论是否适合其他利尿药如氢氯噻嗪，不能确切答复，但其可能性很大。

或许有人认为单个临床试验，不管它做得多好，得出的结论必须结合其他研究结果来理解。

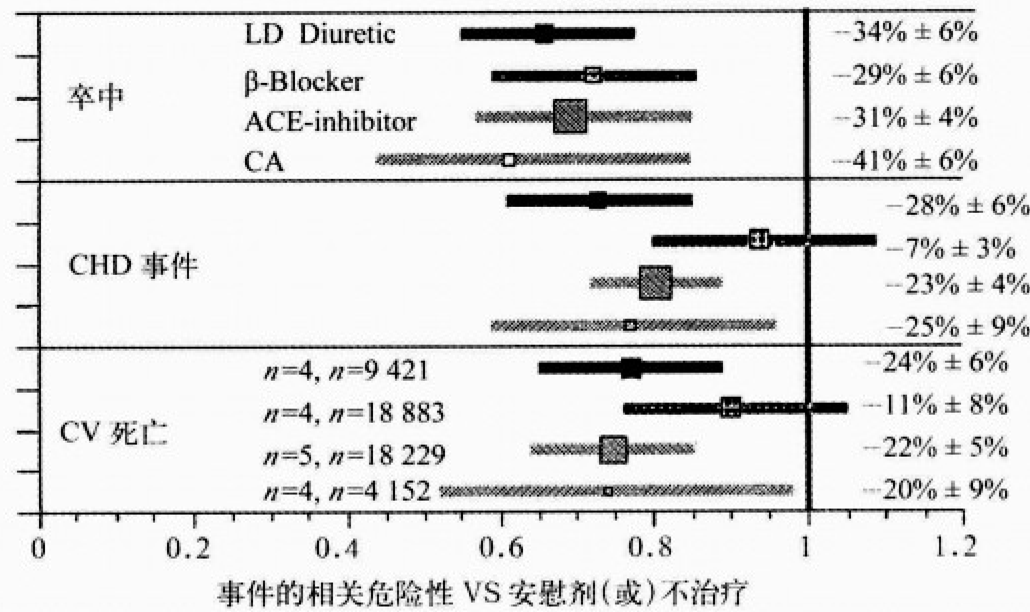


图 61-2 与安慰剂相比预防事件发生的比较疗效

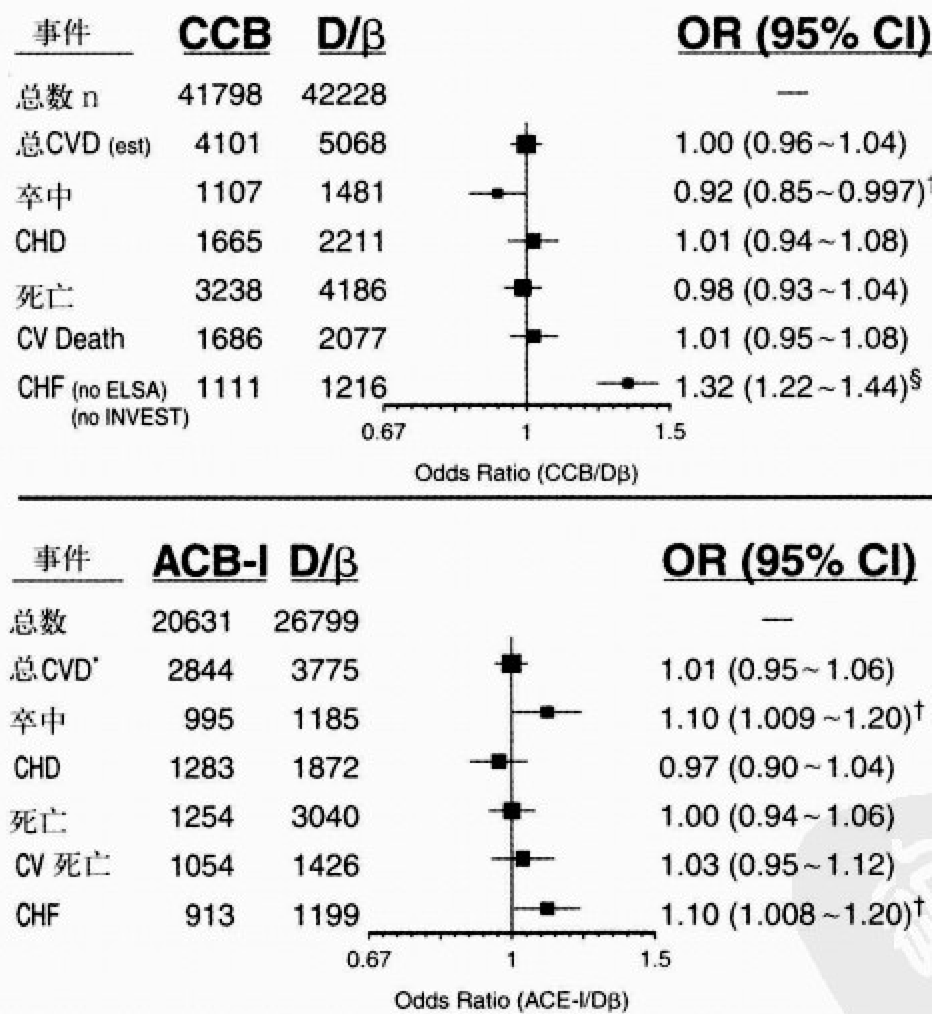


图 61-3 10 个初始钙拮抗药与初始用利尿药或 β 阻滞药临床试验结果比较(上图)和 8 个初始 ACE 抑制药与初始利尿药或 β 阻断药临床试验结果的比较(下图)

CCB. 钙通道阻滞药；D. 利尿药；B. β 阻滞药 ；*n*. 患者数；CVD. 心血管病事件，由 ALLHAT 研究估测(Ref.)；CHD. 冠心病事件(初发心肌梗死)；CHF. 心力衰竭，(在 ELSA or INVEST 研究中未报告)$P=0.04$；§ $P<0.0001$

ANBPT-2中ACEI是例外，其结果显示其他的药物在预防心血管事件上不优于噻嗪类利尿药。来自WHO/ISH降压合作计划的下一组荟萃分析显示，钙拮抗药或ACEI在初始治疗中减少心血管事件终点的能力不优于利尿药或β受体阻滞药(图61-3)。在这种情况下利尿药的低成本更加显示出吸引力，因为没有其他种类的药物在降压或减少心血管事件方面比它优越。

5. 增加药物的顺序 至今没有比较耐受性较好的二线治疗的临床试验，这将成为未来研究的领域。多数人认为如果利尿药作为初始治疗后，ACEI、坎地沙坦酯(ARB)、β受体阻滞药或钙拮抗药可成为二线治疗。在过去的一些临床研究中β受体阻滞药长期被作为利尿药使用后的二线治疗。在SCOPE试验中，坎地沙坦较安慰剂和(或)其他ACEI以外的药物更有效，能显著降低卒中。ACEI在心血管保护方面最成功的典范是HOPE研究，该研究中雷米普利或安慰剂作为其他降压治疗的附加治疗，与安慰剂比较雷米普利组血压仅下降3/2mmHg，可能是很多患者入选时血压并不高(因为安慰剂组加入了其他降压药物)，所以血压变化不明显。最近报道随机分组中一小部分动态血压监测的患者存在血压差异，尤其在夜间。然而，ACEI作为附加治疗对于降低心血管事件复合终点(卒中、心肌梗死或心血管死亡)，糖尿病和非糖尿病患者的各项预后方面优于安慰剂。有人主张单用利尿药不能控制血压时，基于成本、方便及依从性考虑，几种β受体阻滞药，ACEI，ARB与小剂量噻嗪类利尿药组成固定配比的复方制剂可作为二线治疗。没有临床试验结果支持钙拮抗药作为二线治疗。仅一个设计因分析的临床研究提示利尿药联合钙拮抗药治疗优于利尿药联合ACEI或ARB治疗。尽管前景看好，在推荐为常规的联合降压药物前，ACEI，ARB的使用还需更多的临床试验数据支持，现有的结果还有争论。

(四)治疗期间的降压目标

对所有高血压患者，收缩期血压的目标值为140mmHg(18.7kPa)以下，舒张期血压为90mmHg(12.0kPa)以下，对某些患者更低(表61-19)。之所以推荐为140/90mmHg(18.7/12.0kPa)是因为HOT临床研究提供的依据，该研究中18 790例患者随机分为3个不同的舒张期血压达标水平，减少主要心血管事件的血压为138.5/82.6mmHg(18.5/11.6kPa)，进一步降压无显著的心血管益处，并且药物的数量和花费更大。

表61-19 目标血压值

高血压人群	目标血压值(mmHg)	推荐者
“无合并症”(如无糖尿病、心血管疾病或肾脏并发症)	<140/90(18.7/12.0kPa)	JNC 7，HOT研究
肾脏疾病(血肌酐升高或蛋白尿)	<130/80(17.3/10.7kPa)	国际肾脏协会尚有争议，JNC 7和AASK研究
糖尿病	<130/80(17.3/10.7kPa)	UKPDS 38，HOT研究美国糖尿病协会
心血管并发症	<130/85(17.3/11.3kPa)	JNC 7

对糖尿病患者，推荐的目标血压更低，为收缩期血压<130mmHg(17.3kPa)，舒张期血压<80mmHg(10.7kPa)，该推荐值是基于UKPDS研究提出的。该研究纳入1 148例2型糖尿病患者，随机分为血压<180/105mmHg(24.0/14.0kPa)或<150/80mmHg(20.0/10.7kPa)两组，平均随访8.4年，两组平均血压相差10/5mmHg(1.33/0.67kPa)，低目标血压组糖尿病相关终点减少24%，同时伴有主要心血管获益。尽管药量和随访次数增多，低目标血压组因减少了卒中和糖尿病并发症的危险而更经济。对美国流行病学和临床研究数据进行的类似成本一效应分析显示，60岁以上的糖尿病患者，将目标血压控制在130/80mmHg(17.3/10.7kPa)比140/90mmHg(18.7/12.0kPa)每年节省414美元。同样是因为减少高血压昂贵的并发症如MI、卒中、ESRD、HF。HOT研究也支持糖尿病患者推荐的舒张压为<80mmHg(10.7kPa)。

对肾脏疾病患者，尽管依据不足，AASK 和高血压研究并不支持 JNC 7 推荐的低目标血压即＜125/75mmHg(16.6/10.0kPa)，JNC Ⅶ推荐其降压目标为＜130/80mmHg(17.3/10.7kPa)。

达到低目标血压后，会对血压降得太低反而有害产生担忧——曲线“J”的存在。几个研究者指出，舒张期血压低于 85mmHg(11.3kPa)的患者较治疗中舒张期血压介于 85～90mmHg(11.3～12.0kPa)的患者 MI 发生率更高。几个研究中未治疗人群和安慰剂组中，低舒张期血压危险性增高非常明显。而且，SHEP 试验中平均舒张期血压降至 67mmHg(8.93kPa)，可左右预防 MI 发生，安慰剂组平均舒张期血压为 71mmHg(9.46kPa)。相似的是，SHEP 试验没有提示降低舒张压会增加卒中危险。HOT 和 UKPDS 38 研究说明强效降压没有害处。

(五)制定降压方案时须考虑的因素

选择降压药物时须考虑 10 个因素，有效性、合并症、安全性、患者种族、特殊情况如怀孕、剂量表、药物相互作用、依从性、作用机制和费用。上述考虑在初始治疗和后续治疗时都显得重要。近期临床试验，多数患者都需要两种或更多的药物达到目标血压。一项荟萃分析显示当舒张期血压比目标血压＞10mmHg(1.33kPa)时仅 2.5%的患者能使用单一药物降压达标。

1. *有效性* JNC Ⅵ在制定指南时，基于治疗的有效性将替代终点和临床终点区分开来，前者降低发病率，后者降低死亡率。在设计合理、已完成的临床研究中，五大类药物(噻嗪类利尿药、β受体阻滞药、长效钙拮抗药、ACEI 和 ARB)在初始治疗中能减少心血管和肾脏疾病终点。其他药物如外周交感阻滞药(利舍平、胍乙啶)，中枢作用的α阻滞药(α甲基多巴)和血管舒张药[肼屈嗪(肼苯哒嗪)]在临床试验中作为控制血压达标的第二、三、四线治疗药物。它们不作为初始治疗药物是因为耐受性差，长期使用需要与其他药物一起控制血压达标。α/β阻滞药单一治疗有效，但临床研究中未证实它们减少高血压患者临床终点。ALLHAT 研究发现α阻滞药作为辅助治疗有价值，但不作为初始治疗。

2. *并发症和其他危险因素* JNC 6 和 JNC 7 意识到两种因素可能改变高血压患者的初始治疗。

• 正是因为这些合并其他情况的高血压患者的临床试验数据，JNC 6 和 JNC 7 中将特定的降压药作为强制适应证(见表 61-18)。

• JNC Ⅵ认为尽管缺乏临床研究依据，患者同时存在某些合并症时，可能适合某些特定的药物。骨质疏松的患者使用噻嗪类利尿药和心绞痛患者使用β受体阻滞药就是很好的例子(表 61-20)。这些特定的适应证形成的临床判断促使医生理性地治疗他的患者。这些建议需要使用的多数药物属于能减少临床终点而受青睐的药物种类以内，只是调整了初始治疗时的药物选择。

表 61-20 抗高血压药物对其他疾病的作用

对合并的疾病可能有有利的作用	
心绞痛	β阻滞药，钙离子拮抗药
房性心动过速和心房纤颤	β阻滞药，非二氢吡啶类钙离子拮抗药
环孢素诱发的高血压	钙离子拮抗药(注意环孢素的剂量)
肝脏疾病	β阻滞药
外周血管疾病	α阻滞药，钙离子拮抗药
脂代谢异常	α阻滞药
Essential 颤抖	β阻滞药
甲状腺功能亢进	β阻滞药
偏头痛	β阻滞药(非心脏选择性)，非二氢吡啶类钙离子拮抗药
心肌梗死后	β阻滞药(心脏选择性)
骨质疏松症	噻嗪类利尿药
术前高血压	β阻滞药

(续 表)

前列腺疾病(良性前列腺增生)	α阻滞药
对合并的疾病可能有不利的作用	
支气管疾病	β阻滞药
抑郁症	β阻滞药,中枢性α受体激动药,利舍平
糖尿病(1型和2型)	β阻滞药,大剂量利尿药
脂代谢异常	β阻滞药(非一ISA),利尿药(大剂量)
痛风	利尿药
二或三度房室传导阻滞	β阻滞药,非二氢吡啶类钙离子拮抗药
肾功能不全/肾血管疾病	ACE-I,ARB

因此,危险因素和变幻的临床问题有时影响个别患者的药物选择。在英国高血压指南里用不同的语言表述这种方式。

(1)血脂异常:合并血脂异常的高血压患者(约占治疗人数的50%)希望避免使用影响血脂的降压药物。尚未证实服用某一种类降压药引起的血脂改变有害,选择不影响血脂的药物或改善血脂状况的药物是合理的。使用剂量大(>25mg/d)时,噻嗪类利尿药和相关化合物氯噻酮可使TC、LDL升高5%~10%,使HDL降低2%~4%,TG升高15%~30%。使用当前推荐剂量,氯噻酮25mg/d或等效剂量,长期血脂变化不明显。无内在拟交感作用的β受体阻滞药降低HDL的作用更强(10%),升高TG(约20%),对TC或LDL无影响。有内在拟交感活性和α/β受体不影响血脂。α阻滞药降低TC和LDL8%~10%,降低TG15%,降低HDL 10%~15%。与雌激素相关的"心脏与雌激素/孕激素替代研究"和"WHI研究",以及ALLHAT研究中的α受体阻滞药对血脂的有利影响与出现心血管事件负相关。ACEI不影响非糖尿病患者的血脂情况。其他抗交感药物不影响血脂水平。直接的血管扩张药如肼屈嗪即使与噻嗪类利尿药合用,也提高HDL,降低三酰甘油。

(2)血糖、胰岛素和新发生的糖尿病:一些降压药影响糖代谢,改善或恶化胰岛素敏感性,对血糖和胰岛素调节的幅度及正负与血脂很类似。外周α受体阻滞药和一些ACEI如卡托普利、依那普利、群多普利和培哚普利可增强胰岛素敏感性。ACEI和ARB减少尿蛋白漏出,糖尿病患者使用这些药物治疗后,肾脏获益。中一大量噻嗪类利尿药和倍他受体阻滞药降低胰岛素敏感性,加速葡萄糖抵抗,使糖尿病变得更为明显。在HOPE、CAPPP、LIFE、ALLHAT研究中,在糖尿病患者中ACEI或ARB作为随机选择,糖尿病发生率不明显。在糖尿病的高危险患者(患有肥胖和糖耐量异常,或X综合征的其他部分),用ACE抑制药或ARB治疗,可降低发生新的糖尿病的风险。

(3)高血压合并糖尿病:如上所述,高血压合并糖尿病意味着有更高的心血管事件和肾功能衰竭的危险。根据JNC-Ⅵ,有肾功能损坏和蛋白尿的1型糖尿病患者,应该使用ACEI治疗,能使终末期肾病降低50%。

美国糖尿病协会新近发表的指南提出:在合并高血压的2型糖尿病患者中,血压的控制目标应该是<130/80mmHg(17.3/10.7kPa),并推荐ARB作为降压治疗的药物种类,包括初始治疗。在两个肾脏终点研究中(IDNT,RENAAL),以及LIFE研究的糖尿病亚组研究都显示了ARB对心血管事件有保护作用。在MICRO-HOPE研究中,ACEI能显著减少心血管事件,尽管符合终末期肾病的患者例数仅有18例,不足以显示ACEI和安慰剂治疗之间的差别。在UKPDS 38中,卡托普利和阿替洛尔作为初始治疗没有发现两者存在显著差异。然而,降压明显组效果更好。在ALLHAT试验中,ACEI初始治疗在降压、减少卒中、冠心病复合终点和心衰方面不如氯噻酮有效,这些结果受到控制的收缩压不同的干扰,有人主张,在2型糖尿病患者中血压控制是减少心血管和肾脏事件的关键因素,而不论是如何控制的。

钙离子拮抗药在2型糖尿病合并高血压患者中的治疗作用是有争议的,尽管在Syst-Eur研究

中，与安慰剂相比，二氢吡啶类钙拮抗药作为初始治疗有效降低心血管事件发生率，在IDNT试验中二氢吡啶类钙拮抗药降低肾脏终点上不如ARB。国家肾脏协会推荐钙拮抗药作为利尿药和ACEI/ARB治疗后的三线治疗药物，并且非二氢吡啶类钙拮抗药较二氢吡啶类钙拮抗药在减少蛋白尿和延缓糖尿病肾病方面存在优势。

在糖尿病患者中，为降低死亡率和维持肾脏功能，降压达标比初始治疗的药物选择更重要，通常需要联合用药才能使血压控制在130/80mmHg(17.3/10.7kPa)以下。

(4)左心室肥大：左心室肥厚源于使心肌细胞肥厚的心房压力的慢性升高，和冠状动脉抵抗血管的重塑，导致了心肌内动脉和动脉分支的周围血管纤维化。久而久之，心肌的这些改变导致左心室硬化和舒张功能不全的发展。

左心室肥厚对于心血管和病死率是一个强大的独立危险因素，也许是其反映了长期的血压控制水平。左心室肥厚在老年人中常见，特别是老年女性，它经常合并有舒张功能不全。除直接血管扩张药外，所有降压药都能减少左心室重量。研究表明，阻断RAA系统的降压药比其他降压药能够更好更迅速地降低左心室重量。然而，单药治疗的TOMHS和退伍军人组的研究发现，所有降压药在逆转左心室肥厚方面无差异。而且，在TOMHS研究中，改善营养卫生的措施，比如减轻体重，减少钠和乙醇的摄入，以及运动在逆转左心室重量方面也是有效的。也许，逆转左心室重量的最重要途径，在于持续地降低收缩压。

到目前为止，只以左心室肥厚为入选标准的惟一已经完成的临床试验是LIFE研究。随机分到氯沙坦(加或不加利尿药)组患者在降低左心室肥大和复合心脑血管事件(主要是脑卒中)方面与对照组阿替洛尔相比有显著性，尽管血压只有1.3/0.4mmHg的差异。在随机分组中有显著性差异的见于糖尿病患者中。在降低左心室肥厚，预防心脑血管疾病方面，这是首次随机，前瞻性的数据。

(5)心力衰竭：是通常在多年后发生。高血压是随后发展心衰的一个主要危险因素，对于许多未经治疗或正在接受治疗的高血压患者而言，左心室肥厚是一个重要的中间过程，可导致"高血压性心脏病"和左心室充盈受损和心室僵硬度增加。此种类型的心衰(可见于约40%既往有高血压病史的住院患者)通常被称为"舒张功能不全"。"收缩功能不全"合并有左心室射血分数减退者，在有过心肌梗死的患者中更为常见(对他们而言，高血压仍然是一重要危险因素)。在一项安慰剂对照的高血压临床试验的数据分析表明，在随机应用小剂量利尿药或β受体阻滞药治疗的高血压患者中，心衰的发生率降低了42%。

心衰的两个亚型可以非常简单的用左心室射血分数的测量来区分，该结果能指导治疗。改善低射血分数患者的血压和长期预后，可以用ACEI和利尿药，需要时，可加用β受体阻滞药、螺内酯和(或)其他药物。两个试验直接比较了合用ARB和ACEI的耐受性，比单用ARB有显著性差异。在valsartan心衰治疗试验中，一种ARB或安慰剂被用于心衰患者的常规治疗中(包括93%应用ACEI和13%应用β受体阻滞药患者)。虽然在两组中，病死率无差异，在valsartan组心衰导致的病死率和病残率降低了13%，特别是由于心衰所需住院的患者数降低27%。因为，在val-HeFT研究中，366例没有给予ACEI治疗的患者中，用Valsartan显著地降低了病死率和病残率，被美国食品和药品监督管理局批准应用。在那些合并应用ACEI和β受体阻滞药的患者中，Valsartan联合应用后有高死亡率和病残率，这限制了热心者将其作为HF的三线用药。其他试验会进一步确定是否其他ARB也存在此项缺陷。二氢吡啶类钙拮抗药和其他直接作用的血管扩张药(如：肼屈嗪联合硝酸异山梨酯)的作用仍然在争论中。大多数学者认为这些药物可作为辅助治疗(在利尿药，大剂量ACEI/ARB，β受体阻滞药，有时是螺内酯应用之后)如果血压仍然较高者。

存在舒张功能减退和心衰的患者的降压治疗尚无定论，但是大多数学者建议使用β受体阻滞药和非二氢吡啶类钙离子拮抗药来降低心率，增加舒张期充盈时间，使心肌纤维得到完全放松。虽然这些建议理论上成立，但没有临床试验数据的支持。

(6)瓣膜疾病：对于大多数患者来说高血压和瓣膜病并存，只是两种普通的疾病发生于同一人

而已。只有少数综合征或病案中两种情况在病理生理上有联系,但是有一些情况下他们的并存对临床很重要,特别是在选择降压药物治疗时。

在65岁以上成人中,有21%～26%存在主动脉硬化性杂音。在心脑血管健康研究中,5 621人中有29%的65岁以上人群,在行超声心动图检查时发现瓣膜异常,在高血压和左心室肥厚人群中发生率更高。也许更为重要的是,它的存在和平均随访5年后,心脑血管危险性增加50%。通过校正基线危险因素如高血压后,只有1/4研究终点仍有统计学意义。钙化性主动脉狭窄的发生率相对于动脉粥样硬化而言要少10倍,但是对它的评价却更为广泛,特别是在超声心动图方面。高血压患者的主动脉关闭不全大部分都发生在单纯收缩期高血压患者中,而且能够根据典型杂音和外周体征来识别。降低左心室负荷的血管扩张药如尼群地平能够延长瓣膜手术的等待时间。

二尖瓣疾病在过去的几十年中并不常见,主要是因为针对链球菌感染后咽炎治疗的结果。二尖瓣狭窄在发展中国家的城市中偶可见到,但和系统性高血压不相关。自从地高辛被常规用于控制心房纤颤的心室率,应该谨慎地考虑到降压药物可干扰地高辛的排泄。二尖瓣关闭不全比过去更为少见,但仍然有几个特别影响高血压及其治疗的问题。

右心瓣膜病在系统性高血压患者中很少需要考虑。在原发性或继发性肺动脉高压(可以用常见的抗高血压药物治疗,虽然一般很难成功)、右心瓣膜病本身的状态对患者来说意义更大。偶尔三尖瓣关闭不全是类癌性心脏病的主要诊断线索。

(7)微量白蛋白尿和蛋白尿:微量白蛋白尿是糖尿病患者心血管和肾脏疾病死亡的预测因子。有很多数据支持ACEI可逆转微量白蛋白尿和延缓其发展成为蛋白尿的过程,但是ARB相对于安慰剂来说更有效,特别是在大剂量时。这些药物减少白蛋白尿的机制为降低肾小球囊内压,同时降低肾小球大小选择性,部分的恢复膜电荷。ACEI和非二氢吡啶类钙离子拮抗药都能降低白蛋白尿,同时有额外的抗白蛋白尿的作用,而与进一步降低血压无关。不同种类的降压药对于微量白蛋白尿和蛋白尿的作用概括于表61-21。

表61-21 不同种类的抗高血压药物对于微量白蛋白尿和蛋白尿的作用

减轻蛋白尿
ACEI
血管紧张素受体阻滞药
α-β阻滞药
非二氢吡啶类钙离子拮抗药
β受体阻滞药
利尿药
加重蛋白尿
短作用的二氢吡啶类钙离子拮抗药
米诺地尔
无作用
二氢吡啶类钙离子拮抗药
α受体阻滞药
中枢性α拮抗药(可乐定,甲基多巴)

ACEI和ARB是持续减少蛋白尿的降压药物。即使无高血压,这些药物仍然能够阻止微量白蛋白尿向蛋白尿的发展,或者使微量白蛋白尿患者的蛋白分泌正常化。非二氢吡啶类钙离子拮抗药(地尔硫䓬和维拉帕米)在降低高血压肾病患者尿白蛋白分泌方面有一定作用。高钠摄入使ACEI,地尔硫䓬的抗白蛋白尿化和降压作用减弱。

(8)肾功能衰竭:降低血压可以延缓肾病的发展过程,但是推荐目标血压值仍有争议。最近肾脏疾病和高血压的欧美研究表明,血压下降至低于125/75mmHg(16.6/10.0kPa)与低于140/90mmHg(18.7/12.0kPa)相比没有益处。但仍然存在一个问题,就是这个结论能否适用于所有合并有肾功能损害的高血压患者。假设患者服用足够的其他降压药物使血压下降至140/90mmHg(18.7/12.0kPa)以下,ARB和ACEI治疗可以延缓糖尿病肾病和非糖尿病肾病的进程。

虽然存在临床试验的证据,但许多临床医生对于给血肌酐＞124 mmol/L(1.4mg/dl)的患者服用具ACEI或ARB药物的时候仍然有些迟疑,因为使用了这些药物后肌酐会继续上升25%左右。一个长期临床试验的荟萃分析肯定了肾功能平台的回复时间在1个月左右。如果血肌酐水平在1个月的应用之后,上升超过30%或继续升

高，就应该考虑到过度利尿、肾动脉狭窄、或可疑左心室功能不全的可能。合并应用 ACEI 或 ARB 时，应该注意到高钾血症，如果血清钾上升 ≥0.5mmol/L 时就应该注意了。

因此，虽然任何类降压药，可被用于达到这个新推荐的更低的血压水平，但为了保护肾脏功能，必须记住一些基本原理：

- 在未用襻利尿药，而有严重肾功能损坏[血肌酐>159mmol/L(1.8mg/dl)者，血压很难充分地控制。
- 尽量使用长效的襻利尿药(如托拉塞米)，呋塞米和布美他尼得 1 日 2 次使用。
- 在控制血压达标时需要联合治疗。如仅用其中一种必须是 ACEI 或 ARB 类。一些学者建议 ACEI 和 ARB 可以同时应用，但这需要更多的研究。

(9)冠心病：既然高血压是冠心病的一个很重要危险因素，对于很多患者同时存在这两种疾病就不足为奇。所以这些患者参加的任何安慰剂对照的单一降压药物的试验是不可能得到伦理学支持的。高血压患者合并冠心病可能会同时影响对该患者药物的选择和血压达标值。因为β受体阻滞药和钙离子拮抗药都能有效的降压和减轻心绞痛，它们往往在初始治疗时受到青睐，特别是在不稳定性心绞痛患者中。一项最近的研究表明，虽然后者的应用更为普遍，前者更为有效。最近的 HOPE 研究显示很大一部分生存得益于高危的高血压患者(其中大部分已经患有冠状动脉疾病)使用了雷米普利。HOPE 研究中没有一个入选者在入组时有心力衰竭，这种得益也是预期的，有人将它作为这一类药物或特定药物在合并有冠心病的高血压患者中使用的依据。

对于合并有冠心病的高血压患者的降压水平问题仍然有争议。因为冠状动脉充盈发生于舒张期，此时降低灌注压可能会增加冠状动脉缺血。不可能在有冠状动脉疾病患者中做一项类似于 HOT 试验的研究，但建议在有心绞痛和(或)有冠心病的患者中，血压下降至低于 85mmHg (11.3kPa)仍要小心。JNC Ⅵ指出："血压必须降低至通常的靶范围内[<140/90mmHg(18.7/12.0kPa)]，即使心绞痛持续存在，降低血压也是合理的"。post-hoc 分析比较的一项由 WHO 和国际社会高血压合作试验组织策划，有 270 000 例患者入选的一项临床试验，比较有或无冠心病的高血压患者不同血压目标值。在这些数据获得后，可能会支持在合并冠心病的患者中使用应用β受体阻滞药，钙离子拮抗药，或硝酸酯类药物，目的是获得比目标靶血压稍低一点的血压水平，并建议应用阿司匹林和强化降脂治疗。枸橼酸钠地西那非(伟哥)看似和任何抗高血压制剂没有明显地交互作用，但所有含有硝酸盐的制剂都是禁忌证。

(10)卒中后：虽然高血压是卒中的最主要危险因素，脑血管疾病的临床表现是降压治疗的指征，合理的血压控制基于神经系统症状的本质、原因和时间。在急性卒中时，多数神经科医生避免使用降压药，除非血压>185/110mmHg(24.6/14.7kPa)。如果必须降压治疗，尽量使用经静脉、短效药物以便患者神经系统状况恶化时及时终止治疗。

PROGRESS 研究表明在过去有卒中或 TIA 的患者中降压是有益的，不仅可预防卒中复发，还能降低心血管事件。尽管显著获益仅见于联合使用 ACEI 类药物培哚普利和利尿药吲达帕胺，而非单纯使用培哚普利组，然而不管基线血压如何，每组均有获益。一旦急性期过去，不必担忧降压治疗对卒中和 TIA 后存活的患者有不良影响。

3. 安全性(不良反应及副作用)

临床表现和生化检查异常是降压药物治疗过程中出现的两种主要的不良反应和副作用(见表 61-17)。临床的副作用是对患者的直接作用，患者或临床医生能认识到与药物有关。临床不良反应的出现需考虑停药或减量；或者建议患者继续应用直至能够耐受。一线及二线降压药物及 ARB 在降压的剂量，通常较其他降压药导致的不良反应少(图 61-2)。

生化不良反应通常导致临床严重后果。例如利尿药引起低血钾所致乏力、心悸及夜尿增多。通常临床医生较患者对生化不良反应更头痛，因为其不仅导致临床严重后果，而且能够干扰血脂、血糖及胰岛素水平，引致脂质紊乱、糖耐量异常及胰岛素抵抗。并不可能仅仅因为利尿药、β受体阻滞药引起的轻微血糖、血脂变化就认为其会导致缺血性心脏病；恰恰相反在 MI 2 级预防中应用

β受体抑制药还有益处。在 ALLHAT 试验中 α 受体抑制药较利尿药能更好降低血胆固醇、三酰甘油、血糖及高血钾,然而利尿药能够更好预防心血管事件。氢氯噻嗪较络活喜、ACEI 能更好预防心血管事件,尽管在应用第 4 年出现低血钾及高血糖、高胆固醇。

就目前推荐剂量而言,噻嗪类利尿药所致电解质紊乱比较轻微,尽管大剂量能够引起低血钾有致猝死的可能。是否应用利尿药、β 受体抑制药后有引致胰岛素抵抗并有引起 DM 的可能性尚未确定。在 DM 及血脂紊乱的患者中,须谨慎选择降压药物。噻嗪利尿药和 ACEI 或 ARB 合用,较单用利尿药的不良反应更少。一些固定剂量的降压药物联合应用是可取的,表 61-22。

表 61-22　美国目前批准用于高血压治疗的复方制剂——按照 FDA 批准的时间顺序列表

利尿药/利尿药复方制剂[1]	
氨苯蝶啶(Triamterene)/氢氯噻嗪(37.5/25,50/25,75/50)	Dyazide,[2] Maxzide[2]
螺内酯/氢氯噻嗪(25/25,50/50)	Aldactone[2]
阿米洛利(Amiloride)/氢氯噻嗪(5/50)	Moduretic [2]
复方 β 阻断药/利尿药	
普萘洛尔/氢氯噻嗪(40/25,80/25)	Inderide
美托洛尔/氢氯噻嗪(50/25,100/25)	Lopressor/HCT
阿替洛尔/氯噻酮(50/25,100/25)	Tenoretic
维多洛尔(Nadolol)/苄氟噻嗪(bendroflumethiazide)(40/5,80/5)	Corzide
噻吗洛尔(Timolol)/氢氯噻嗪(10/25)	Timolide
长效普萘洛尔/氢氯噻嗪(80/50,120/50,160/50)	Inderide LA
比索洛尔(Bisoprolol)/氢氯噻嗪(2.5/6.25,5/6.25,10/6.25)	Ziac [3]
复方中枢抑制药/利尿药	
胍乙啶/氢氯噻嗪(10/25)	Esimil
甲基多巴(Methyldopa)/氢氯噻嗪(250/15,250/25,500/30,500/50)	Aldoril
甲基多巴/氯噻嗪(250/150,250/250)	Aldochlor
利舍平/氯噻酮(0.125/250,0.25/500)	Diupres
利舍平/氯噻酮(0.125/25,0.25/50)	Demi-Regroton
利舍平/氢氯噻嗪(0.125/25,0.125/50)	Hydropres
可乐定/氯噻酮(0.1/15,0.2/15,0.3/15)	Combipres
复方 ACE －I/利尿药	
卡托普利/氢氯噻嗪(25/15,25/25,50/15,50/25)	Capozide[3]
依那普利/氢氯噻嗪(5/12.5,10/25)	Vaseretic
赖诺普利/氢氯噻嗪(10/12.5,20/12.5,20/25)	Prinzide,Zestoretic
福辛普利/氢氯噻嗪(10/12.5,20/12.5)	Monopril/HCT
奎那普利/氢氯噻嗪(10/12.5,20/12.5,20/25)	Accuretic
贝那普利/氢氯噻嗪(5/6.25,10/12.5,20/12.5,20/25)	Lotensin/HCT

（续 表）

莫西普利(Moexipril)/氢氯噻嗪(7.5/12.5,15/25)	Uniretic
复方血管紧张素Ⅱ受体拮抗药/利尿药	
氯沙坦/氢氯噻嗪(50/12.5,100/25)	Hyzaar
缬沙坦/氢氯噻嗪(80/12.5,160/12.5)	Diovan/HCT
厄贝沙坦/氢氯噻嗪(75/12.5,150/12.5,300/12.5)	Avalide
坎地沙坦/氢氯噻嗪(16/12.5,32/12.5)	Atacand/HCT
替米沙坦/氢氯噻嗪(40/12.5,80/12.5)	Micardis/HCT
依普罗沙坦(Eprosartan)/氢氯噻嗪(400/12.5,600/12.5)	Teveten/HCT
奥美沙坦(Olmesartan)/氢氯噻嗪(20/12.5,40/12.5,40/25)	Benicor/HCT
复方钙拮抗药/ACE-I	
氨氯地平/苯那普利(2.5/10,5/10,5/20,10/20)	Lotrel
地尔硫䓬/依那普利(180/5)	Teczem
维拉帕米(缓释片)/群多普利(180/2,240/1,240/2,240/4)	Tarka
非诺地平(缓释片)/依那普利(5/5)	Lexxel
复方血管扩张药/利尿药	
肼屈嗪/氢氯噻嗪(25/25,50/25,100/25)	Apresazide
哌唑嗪/泊利噻嗪(polythiazide)(1/0.5,2/0.5,5/0.5)	Minizide
三联复方	
利舍平/肼屈嗪/氢氯噻嗪(0.10/25/15)	Ser-Ap-Es

1. 括号内的数字表示各种复方制剂每一种药物的剂量(用毫克)
2. 初始治疗的适应证仅仅适用于无发展为低钾血症风险者
3. 初始治疗得到了美国食品药品管理局的批准

除了ACEI和ARBs外，降压药物增大剂量后临床不良反应发生率也相应增加。患者在用较高剂量，或在原有已耐受的药物剂量时，出现不良反应后不应急于停用原先能够耐受的剂量，而是减少剂量，并加用另外一种药物，控制血压于靶目标。ACEI的主要不良反应是咳嗽和血管性水肿，并且一旦出现，换用另一种ACEI药物通常无效。ACEI需要增加至推荐的最大剂量，除非初始剂量被认为是合适的剂量。血管紧张素Ⅱ受体拮抗药是目前所能使用的降压药中耐受性最好的，患者坚持服用率比其他药物高。

4. 人口因素

(1)黑人和其他少数民族问题：某类降压药物可能在特定少数民族中更有效或无效。例如，噻嗪类利尿药对黑人人群更有效，而ACE-I、ARB及β受体抑制药在白人人群中较黑人更有效。外周α受体阻断药，α/β受体阻断药，和钙离子拮抗药对所有民族的人群都同样有效。一般来说西班牙人对降压药的反应居于白人和黑人之间，而东亚人，不包括南亚人(印度次大陆的患者)所需剂量通常比白人低。美国黑人占高血压患者的大部分，并发症发生的危险性比白人更高。由于有关治疗益处的资料有限，在ALLHAT研究中募集了比现今美国人口还多的大样本。在黑人中用赖诺普利治疗卒中、心衰和复合心血管事件的发生率没有明显降低(与氯噻酮相比)，可能是由于在治疗方案中没有加用利尿药时，ACEI的降低血压的作用相对较弱。然而，在AASK研究中阐述，在ACEI治疗黑人高血压的重要性中，几乎所有患者都使用利尿药。在这个研究中，随机分在雷米普利组的患者，在预防肾小球滤过率(GFR)的丧失和临床事件的发生上，都比氨氯地平组和

美托洛尔组好。尽管ACEI有轻微的干咳和血管性水肿的危险,但这不是在黑人高血压人群中不应用ACEI的理由,也许有更多的理由考虑的是和利尿药合并应用。

(2)老年人:所有种类降压药物同样适用于老年人群,尽管与年轻人和中年人相比,要达到靶目标所需的剂量要小的多。然而,对于老年人高血压,特定降压药物须谨慎应用。其中包括α受体抑制药,由于压力感受器功能降低,在老年人中更容易出现直立性低血压。非二氢吡啶类CCB或β受体阻滞药,可加重潜在的或亚临床的传导阻滞或加重左心室收缩功能不全和HF的危险。维拉帕米在一些已经饱受便秘痛苦的老年人中更加难以耐受。ACEI所致咳嗽在老年人中多见。尽管较安慰药而言,在2期单纯收缩期高血压老年人中,利尿药及DHP类钙拮抗药均能减少发病率及病死率,但是在ALLHAT研究中氯噻酮在预防HF事件中比氨氯地平更为有效、花费更少。有证据表明,对于心血管事件绝对高危的老年高血压患者,有效降压治疗的益处比年轻的高血压患者更为明显。甚至80岁以上的高血压患者,也可以从降压治疗中获益,特别是在预防卒中方面。不要因为担心药物毒性或缺乏疗效,而轻易取消对老年人的降压治疗。

(3)儿童:儿童期高血压的诊断和治疗与成人治疗大相径庭,这主要因为在儿童人群中缺乏治疗经验,而且青少年中心血管事件的危险性较低。大部分儿科医生经常给患者测量并检测血压,但是几乎没有非肾科的医生会给那些估计不到1%的患者进行药物治疗。因为与成人相比,继发性高血压更为多见,因此大部分儿童高血压患者在开始治疗前至少要进行一次肾脏和尿液分析。

在儿童中,诊断高血压是典型人群依赖性。5%的血压增高儿童诊断为"有意义的高血压";1%的血压增高儿童需要药物降压治疗。在儿童中诊断高血压需根据儿童生长发育表,根据儿童身高、体重矫正后得出该年龄段高血压的诊断标准。更常用的方法是血压超过该年龄段血压上限的90%。对于儿童降压治疗,首先是生活方式的改善,这在儿童发育成青少年和成人期间似乎更为有利。应用降压药物经验有限,相关研究结果正在收集中。尽管所推荐的治疗方案都是基于成人药物应用的时间检验,但是对于长期应用利尿药,尤其β受体抑制药(可引起运动困难,体重增加)的副作用已经逐步有了认识,ACEI及ARB的应用在相对逐渐增多。应用降压药物的剂量则需根据儿童体重进行调节。

5. 特殊情况

(1)妊娠:约10%的怀孕妇女有高血压,妊娠高血压综合征是多数发达国家中的产妇,围生期发病或死亡的主要因素。高血压在产妇中有特殊定义,且对产妇和胎儿进行双方面的评估。在USA,在妊娠期间或直到产后42d前,间隔4h检测血压2次超过140/90mmHg(18.7/12.0kPa)或舒张压超过110mmHg(14.7kPa)就诊断为妊娠高血压综合征。

对妊娠高血压综合征分级需知道妊娠前血压情况。假如怀孕前已有高血压,称为慢性高血压。先兆子痫指妊娠20周出现高血压,伴有蛋白尿(>300mg/24h),或尿蛋白+(排除尿路感染)。通常先兆子痫在分娩后42d内缓解。妊娠性高血压指血压在分娩后42d内恢复正常。

大量人口调查资料、实验室指标表明先兆子痫的高危因素,但没有一个确定的致病因素。(表61-23)。一些小型研究表明,低剂量阿司匹林或钙补充药能够预防先兆子痫,但大型的NIH赞助的荟萃研究未见上述廉价药物对预防先兆子痫的有利作用。由于ASA能够延长产程,且有出血风险,产科医师很少推荐应用阿司匹林。

妊娠期间高血压的治疗,传统的以卧床休息开始,甲基多巴作为初始药物,这基于其有效性和对胎儿无致畸的悠久历史。对于严重高血压[>160/109mmHg(21.3/14.5kPa)],须将舒张压降至90～100mmHg(12.0～13.3kPa)。通常应用肼屈嗪、尼群地平。ACE-I或ARB属于禁忌,由于其潜在对肾功能影响和对胎儿致畸作用。利尿药由于可能会引起羊水过少,也不能应用。对于产程中控制血压,可应用硫酸镁盐。

妊娠中高血压对产妇预后有一定意义。60%早期出现先兆子痫的患者中,肾活检异常,并有可能在产后出现持续性高血压。妊娠高血压综合征患者不仅在以后出现持续性高血压概率增加,且出现CAD死亡的风险是没有妊娠高血压综合征患者的2倍。

表 61-23 可以改变先兆子痫发展危险的相关因素

基因指标
血管紧张素原基因多态性
α-肿瘤坏死因子(TNF-α)基因多态性
线粒体转移 RNA 基因突变
先天性血栓形成倾向
激活蛋白 C 抵抗(Leiden V 因子,也许是遗传性血小板增多症的最常见形式)
凝血因子Ⅱ基因突变
高同型半胱氨酸血症(Hyperhomocysteinemia)(特别 C 677T)
蛋白 S 缺乏
抗磷脂抗体综合征
蛋白 C 和抗凝血酶缺乏

(2)高血压急症及危象:尽管少见,在急诊室和医生办公室内仍能见到高血压危象。幸运的是,由于药物的应用,高血压危象 1 年死亡率已由 1928 年的 80%降至 1955 年的 50%,直至现在的 10%以下(图 61-4)。

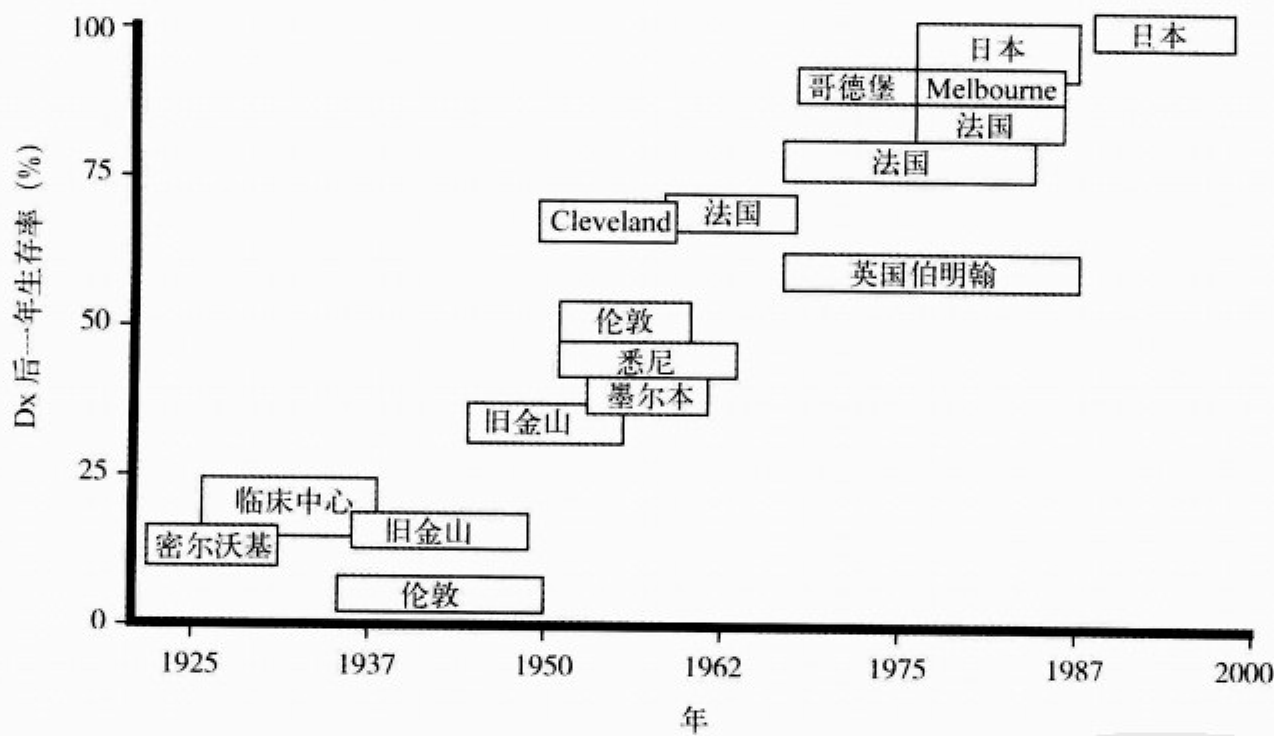


图 61-4

1925 年—1999 年高血压高危人群 1 年生存率改善情况 . Dx=诊断 . (引自 Elliott.[258] With permission.)

高血压危象的主要病理生理改变是相关血管床的自动调节功能的改变(特别是脑血管和肾血管),常常随之出现重要脏器缺血症状。自动调节功能是血管的自动扩张或收缩能力来维持重要脏器的灌注。通常平均动脉压在 60～150mmHg (8.0～20.0kPa)变化时,血管能进行自动调节。慢性长期高血压使得动脉功能和结构改变,从而使得自动调节功能曲线右移,使得在血压高于正常水平的条件下保持器官正常灌注。然而当血压超过调节范围时,器官损伤便发生。了解自动调节功能对治疗而言也相当重要,若降压幅度超出血管自动调节范围低限,器官便发生灌注不足(图

61-5)。在危象后期，病理学家观察到脑血管充血水肿，动脉中膜出现急慢性炎症伴有坏死。

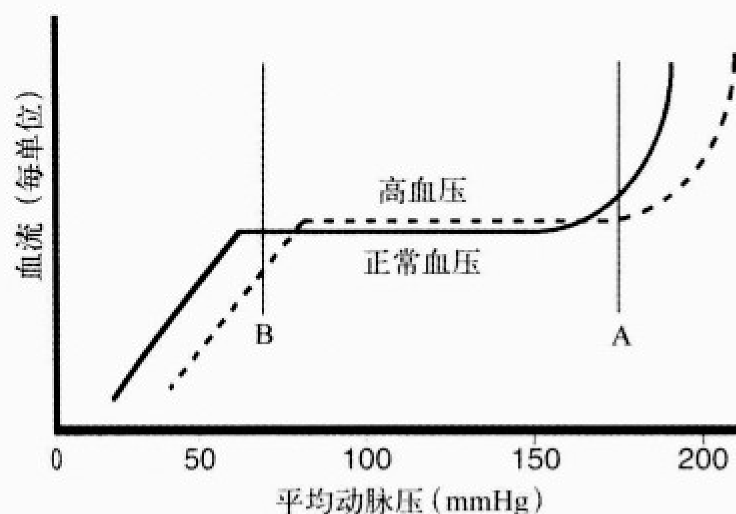


图 61-5 基于血流量的高血压(虚线)对应正常血压(实线)之间的关系

高血压病人在正常范围内(B-A 之间)自主调节血压

最常见高血压危象是 JNCⅥ定义的高血压 3 级，即血压超过 180/110mmHg(24.0/14.7kPa)。一旦血压超过血管自动调节范围，上述的病理生理性改变便发生。有时，高血压急骤升高也见于平时血压正常或低血压的儿童或妊娠期妇女。高血压危象容易通过体检发现血压极度增高，实验室检查发现靶器官损伤(TOD)而能识别。

最初对高血压危象患者的评估包括，眼底检查明确有否眼底出血、视盘水肿；意识状态的评估；仔细的心、肺和神经系统检查；快速判断是否继发性高血压；以及实验室检查评估肾功能状况。

高血压危象临床表现多样，其中神经系统表现较难鉴别。靠排除诊断来诊断高血压脑病；出血性卒中或血栓栓塞性卒中靠神经系统定位体征和头颅 CT 诊断；蛛网膜下腔出血靠腰穿来鉴别。尼莫地平可用于蛛网膜下腔出血患者，因其可降压和抗缺血。大多数临床工作者喜欢应用硝普钠及其他血管扩张药，因其能随时终止治疗。高血压脑病较急性脑卒中更须控制血压(表 61-24)。对于出血性卒中和蛛网膜下腔出血而言，除非血压特别高[>180/105mmHg(24.0/14.0kPa)]，一般不主张降压治疗。

对于伴有心肌缺血、心肌梗死及肺水肿的高血压危象患者而言，需应用硝普钠、硝酸甘油及与其他药物联合应用，如 HF 患者应用 ACE I。尽量挽救存活心肌及尽快开通相关阻塞血管也是相应适应证。

对于主动脉夹层而言，β 受体抑制药与静脉血管扩张药合用，使得血压、心率控制于一定范围。收缩压至少降至 120mmHg(16.0kPa)，能够降至 100mmHg(13.3kPa)左右更好。药物非手术治疗是外科手术治疗的辅助手段，尽管相对一部分患者而言，长期药物非手术治疗也是合适的。

部分高血压危象患者也会出现肾功能进一步恶化。一些临床医生更喜欢应用非诺多泮而非尼卡地平，由于前者肾毒性较小，且对肾动脉有选择性扩张作用。降压治疗时在最初 1h 内降低 10%；接着在1～3h再降低 10%～15%。若血压在随访期内控制满意部分患者可避免透析治疗。

对于由于儿茶酚胺(CA)过度增多所致高血压危象，输注 α 受体抑制药-酚妥拉明是首选，其后加用β受体抑制药。许多由于突然停药所致高血压危象患者，可在恢复原先治疗后症状缓解。

对于妊娠期间出现高血压危象患者，由于有胎儿，降压药物选择须谨慎。在美国，硫酸镁、甲基多巴和肼屈嗪是主要药物；口服尼群地平、拉贝洛尔是二线药物。分娩胎儿时需同时严密检测血压情况。

如果高血压急症无靶器官损害，该急症通常不需要太紧急，能够应用口服降压药物治疗，并且不需住院治疗。尼群地平、卡托普利(开搏通)、拉贝洛尔是常用药物，其中尼群地平使用不当可引起低血压、卒中、心肌梗死甚至死亡，因此 FDA 警告："若需应用尼群地平，须谨慎小心"。高血压急症最重要的一条治疗原则是在长期随访过程中，须坚持降压治疗。

患者一旦确定为高血压危重症，需立即转至 ICU，开始行胃肠外给药治疗，静脉滴注硝普钠，从 0.5μg/(kg·min)起始，在 2～3h 将血压降低 25%左右。在胃肠外给药治疗 6～12h 后，须加用口服降压药物。在从 ICU 转出后，须行继发性高血压的排除诊断。由于治疗和处理水平的提高，恶性高血压应该不再是"恶性"。

6. 剂量方案　显然，需要在 24h 内控制血压。1 日仅需服用 1 次的药物，患者易于记忆。假如用1日需服用2次的降压药物也不太差，事实

表 61-24 需要药物治疗的高血压类型和所要达到的血压目标

危象类型	药物选择	血压靶目标
神经源性		
高血压脑病	硝普钠	平均动脉压下降 25%,2～3h
颅内出血或急性卒中进展期	硝普钠(有争议)	平均动脉压下降 0%～25%,6～12h(有争议)
急性头部损伤/创伤	硝普钠	平均动脉压下降 0%～25%,2～3h(有争议)
蛛网膜下腔出血	硝普钠	原有高血压的患者,下降至平均动脉压的 25%,正常血压者,收缩压 130～160mmHg(17.3～21.3kPa)
心脏		
心肌缺血/心肌梗死	硝酸甘油或尼卡地平	减少缺血发作
心力衰竭	硝普钠或硝酸甘油	改善心衰(一般血压下降 10%～15%)
主动脉夹层分离	β阻断药＋硝普钠	30min 内收缩压下降到 120mmHg(16.0kPa)(如有可能)
肾脏		
血尿或急性肾损伤	非诺多泮(Fenol dopam)	1～12h 平均动脉压下降 0%～25%
儿茶酚胺过量状态		
嗜铬细胞瘤	酚妥拉明	直到发作控制
撤药综合征	所撤的药物	一般只需一剂即可
与妊娠有关的情况		
子痫	$MgSO_4$,甲基多巴,肼屈嗪	一般舒张压降至＜90mmHg(12.0kPa),但常需要更低些

有些医生喜欢静脉注射非诺多泮或尼卡地平,与硝普钠相比,这两者都没有潜在的毒性代谢产物。最近的研究也显示与硝普钠相比,这两者的治疗能改善肾功能

上,患者可以得到更好的保护,如果忘记服用 1d 2 次的药,无保护期为 12h,而忘记服用 1d 1 次的药,无保护期更长,为 24h。

加之,为了能够控制 24h 的血压,有些长效的新型降压药物,可能不能很好地控制清晨的血压、心率的增加。高血压的主要后遗症有很强的以 24h 为周期生理节奏的变异,在清晨血压幅度最高。回归分析提示,早晨 6:00 与中午比较,发生心脏事件、猝死、卒中的危险分别增加 40%、29% 和 49%。由于大多数患者在清晨服用降压药物,因此权威指出,长效降压药物效应要能够覆盖清晨血压、心率增高这段时间。制药水平的提高,使缓释片内有短效药物的成分从而能够持久降压。

已制定 3 种剂型的 CAs 晚间服用,在清晨时分释放维拉帕米或地尔硫䓬。而在夜间不释放,夜间不释放能够避免午夜过度降低血压的潜在危险。给予有生理节奏的药并不能达到与其匹配的同一类在夜间给药的药无效果。尽管这种新型剂型能够降低清晨的血压和心率,但 CONVINCE 研究在能够明显观察到这种日周期性药物疗效之前终止。目前尚无证据表明控释片剂型维拉帕米有优于传统药物如利尿药、β受体抑制药的作用。

7. 药物间相互作用 对高血压患者进行治疗首先考虑单独应用一种药物,若需联合用药,必须考虑药物之间的相互作用。

一些药物联合治疗是有利的,例如噻嗪类利尿药和β受体抑制药或 ACEI/ARB 的联合应用。ACEI 与 CAs(DHP 和非-DHP)的联合治疗也是有效的。就降压而言,两种 CAs 的联合应用降压是协同的,DHP 和β受体抑制药的应用也是协同的;但是非-DHPCA 与β受体抑制药不主张协同应用以防过度心动过缓甚至造成传导阻滞。噻嗪类利尿药与其他任何一类降压药物,包括 CAs 都是可以联用的。目前尚不明确外周和中枢交感神

经抑制药合用、ACEI与ARB合用是否可行。

目前研究发现小剂量联用降压药物较单用一种降压药物副作用小。最好的例子是DHP CA与ACEI的联合应用。固定剂量的两种药物合用后出现血管性水肿的不良反应较单用DHP CA要少。然而,咳嗽的副作用联用后并不比单用要少。固定小剂量联用较大剂量一种药物更能迅速、有效控制血压。好处是患者需要采取较少的药丸,而能达到目标血压;因而能坚持使病情改善。

最常用的降压药物与抗凝、血小板聚集抑制药间并无药物间相互作用。正在服用地高辛的患者使用非二氢吡啶类钙拮抗药、β阻滞药和替米沙坦(一种ARB)时要仔细观察。非甾体抗炎药可以升高血压,影响所有降压药物的活性;新型的环氧化酶-2抑制药的影响是否和古老的环氧化酶-1抑制药一样多、一样广,尚存在争议。

8. 坚持　总体来说,能坚持服用开始处方的降压药物超过4年的患者不超过50%。如果药物和医疗护理能免费提供,坚持治疗的比例会有所改善。在美国,因为不能遵照医嘱、坚持降压药物治疗,使得花费在高血压治疗上的整个费用约有10%是浪费的。不听从医生建议的患者,没有正确服用降压药物,使得价/效比增高,因为他们所有花费在治疗高血压上的费用,并没有获得治疗的益处。

一般来说,要准确评价降压药物治疗的坚持性是较为困难的,但是,可推荐几个简单的方法。最近没有服药的患者一些临床指标如体征的缺如——服用β阻滞药的心动过缓、服用α阻滞药直立性血压的变化以及服用利尿药后血尿酸的增加。对患者的电话随访可以获知患者最近一段时间取药的次数。有几种方法可以用来改善治疗的坚持性(表61-25)。

9. 药物的作用机制以及高血压患者的病理生理改变　有人认为,如果内科医生能够了解高血压患者血压升高的原因(患者血压升高的病理生理机制),并据此选择治疗的药物,那么高血压患者治疗的有效率会高很多。如果内科医生确能准确知道一个个体为什么血压升高,并且是很轻松、很安全地获得这方面的信息,那么高血压的治疗就不会如此复杂了。如果药物作用的机制已经透彻掌握,那么药物的选择也会简单很多。要满足这个要求,还面临许多问题。

表61-25　改善治疗坚持性的方法

教育患者正确使用药物
改善患者社会支持网络(如配偶、护理者)
增加患者的自主性,适当的时候让患者参与抉择
去除对使用药物坚持性的障碍
融入日常生活活动(如刷牙)
不使用大药片(“horse”)
不使用味觉怪异的制剂(如lactulose、奎宁)
简化治疗方案
药片的数量最少
服用的次数最少
服药的麻烦最少
对治疗达标提供积极的态度和积极的帮助
由相同的人员提供持续的医疗帮助
使用耐受性好的降压药物治疗、对每个患者实行个体化治疗

第一个困难是要了解患者生化方面的改变,这需要测定如PRA等,还要了解患者血流动力学方面的变化,这需要测定心排血量和外周血管阻力是否增加。此外,这些方法的准确性尚不足以提供确切的信息来预测某一特定的患者对治疗的反应。而且,根据一个个体可能存在的病理生理机制采取的基本治疗也是不严谨的,即使这些病理生理机制可能适用于大多数人群。这种方法的危害在于忽视了某类药物对某些患者潜在的益处。尽管黑人和老年人平均PRA水平较低或分泌受抑,,但也有例外。而且许多PRA水平较低的患者也可能对ACEI或ARBs有良好反应,而通常情况下,这种肾素水平的高血压患者对这些药物反应不良。在5类降压药物中轮流使用单药时,34例年轻患者中只有18%其血压较其他治疗方法下降超过10mmHg(1.33kPa)。在单药的VA试验中,根据PRA选择的初始治疗方案并不比单纯依据年龄和种族(老年人和黑人选用噻嗪类利尿药和钙离子拮抗药,白人和年龄<60岁者选用ACEI和β阻滞药)的选择效果好。然而,两种方法都不能准确预测其治疗对63%以上的患者有效。

解决这个难题所面临的第二个困难是许多药

物的作用机制很复杂，对预计疗效不佳的亚组患者可能会有很好的反应。例如，经过4周的治疗，噻嗪类利尿药不仅能减少血容量，而且还有血管扩张药的作用。与年轻的高血压相比，这些药物在老年人即使有轻微的减少血容量的作用，仍然很有效，且耐受良好。虽然ACEI通常抑制内源性肾素-血管紧张素-醛固酮(RAA)系统，但即使在血浆血管紧张素Ⅱ恢复到治疗前水平，降压效果依然存在。这足以证明这些药物具有组织部位的作用，或者可能有其他作用机制，也许是缓激肽或一氧化氮的刺激，均参与了ACEI降低血压的作用；这提示药物开始作用的机制是不完全的。这也可以解释为什么低PRA(测定的是内源性RAA系统活性)的患者对这些药物或对ARBs(通过全身组织中的血管紧张素AT_1受体的作用抑制RAA系统)具有良好反应。钙离子拮抗药被认为对老年高血压以及PRA活性较低的高血压患者效果最好，但是这些药物在所有高血压亚组患者中的作用相同。

把药物使用作为探究高血压患者病理生理异常的方法，其主要缺点在于简单地认为患者血压升高一定存在一种重要的功能异常。在所有可能性中，常常是一种以上甚至是多种调控血压的系统(见上)同时发生功能异常，一种药物或多种药物的联合应用正是为了纠正多方面的异常。

10. *费用* 有关高血压及其治疗的经济学是相当复杂的，但如果患者对医护人员所选择的药物负担不起，那么从长远来看，所开的处方便毫无作用，这是一个简单的道理。许多药剂师及与健康问题有关的商人坚信价格最低的药品是最好的，但这过于简单化，忽略了访视医护人员、实验室检查以及因为药物的不良反应，导致去急诊室就诊或住院的额外费用。很少有人会这样全面分析有关高血压及其治疗的经济学。价格较高但耐受性良好的药物(如ARBs)从长远来看比另一种可能产生很多副作用或其他情况的药物更为便宜，因为后者需要进行实验室检查、多次访视医生，甚至需要住院。

常用的、方便购买的药物一般来说比相匹配的品牌药物便宜，更有利于多数的医生和患者。每一类降压药物，都至少有一个普通剂型，因为试验数据最少，ARBs除外。ALLHAT是最新的评价价格便宜的普通药物的试验，其结果是噻嗪类药物不仅可以有效地预防一种或多种CVD，而且价格也很便宜。

许多权威人士注意到对伴有糖尿病和肾损害的高血压患者，要达到新的、更低的血压目标值花费更高，因为需要更多次地访视医护人员，更多的降压药物的治疗。支出在短期内似乎是增加了，但是可减少今后不良事件发生时所需的费用，如心肌梗死、卒中、ESRD和心力衰竭，至少在美国60岁以上的糖尿病患者中是如此。

已经提出了许多降低降压药物治疗费用的建议。在JNC 7中，对2期高血压患者提供了初始治疗的复方制剂，这比同等剂量的两种药物分别处方时便宜很多。一些处方者或药店喜欢有不同剂量且价格统一的药品，他们认为可用丸药分裂机把药片分成2d甚至更多天的治疗用药。

在全球性药品获益计划实施以前，降压药物的价格和费用可能还是会有很大不同。尽管对内科医生来说，适应这些价格的波动还是很困难的，但所有医护人员都应该尽量提供价格可能最便宜而耐受性好的药物，以使患者、健康计划及国家财政均受益，这才是最重要的。

九、总结和建议

虽然高血压患者在降压药物治疗过程中，有多种选择，也有一些失误，但总的来说，好的方法不应太过复杂、一旦诊断确立，应立即开始生活方式的调整。除非患者是必须开始加用药物治疗的一类人群，否则应观察一定的时间使生活方式改变发挥作用。如果仅用改变生活方式仍未能使血压达标，那么所有这些患者都应该使用药物治疗。

下面推荐的是选择方案的步骤，应根据是否达标不断调整：

• 首先是费用。如果患者承受不了治疗费用，那么选择最便宜的或者是免费的药物，价格是第一要素。

• 确定是否存在其他危险因素和合并症。避免选择可能加重这些危险因素或疾病的药物，选择能促进其改善的药物。

• 找出患者可能会有的临床不良反应或最棘手的问题，避免药物导致或加重这些问题。有些患者对某些能导致其他患者不适的情况反应较为

迟钝,因而可以接受。

·要考虑人种差异的问题,在可能的情况下,选择降压效果好,成功可能性大的药。如果一个55岁以上的患者可以任意选择治疗药物,那么推荐噻嗪类利尿药(最好是氯噻酮)。

·从疗效最低的药物开始,并在4周内随访患者,如果患者高血压加重或者出现其他问题应尽早访视。必要时进行相应的生化检查。如果需要,从固定剂量的复方制剂开始使用(如2期高血压)。

·如果仍未达到血压的靶目标,或者尚未达到最佳满意的水平时,需增加剂量。首剂不要加量,或不要过早加量。每一剂量要保证足够的使用时间。使其充分发挥作用。如果出现不能耐受的副作用,可能与药物有关,或根本没有作用,可以更换另一种单药治疗的药物。

·不断调整药物剂量并做相应监测,直至达到最大推荐剂量。如果在达到最大剂量前停止加量,可造成患者使用了多种药物,而每种药物均未达到最佳治疗剂量。

·如果第一种药物在最大耐受剂量时,仍不能使血压达到靶目标,增加第二种作用机制不同且已知和第一种药物的降压效果有叠加作用的药物。这时,含有两种限定剂量的固定剂量复方制剂也可应用。

·和第一种药物一样,调整第二种药物至充分剂量,并继续相应的监测。如果两种药物合用也未奏效,要考虑患者顽固性高血压是否存在特殊原因,如果没有相应证据,增加第三种药物,要保证方案中有利尿药。同时考虑将患者转给治疗高血压的专科医生。

·血压达标的患者,至少每3个月随访1次,保证维持良好的血压控制状态。

·强调方案的坚持性(包括生活方式改变),询问不良反应。虽然,有些患者即使采用这种方案,或选择了多种可能的治疗方法,血压仍未达标,但大部分能被控制或接近达标。能做到这样的患者,就能从中获益,患者生存期延长,卒中、缺血性心肌病、心力衰竭的危险性减少,肾衰竭的可能性下降,老年性痴呆也可能减少。

十、结　语

尽管高血压的治疗花费较大,有时似乎看不出受益,但对每个患者和整个社会的益处是物有所值的。内科医生必须对高血压给予高度的关注。这是需要解决的重要的公共健康问题,只有让所有高血压患者能够清楚地认识到预防医学中有很多成功的范例,并自觉坚持治疗,这个问题才能得到解决。

参考文献(略)

见本书所附光盘





第八篇

肺　心　病



第 62 章　肺动脉高压

Lewis J. Rubin

（杨兴生　译）

一、定义 / 1470
二、正常肺循环 / 1470
（一）肺的结构 / 1470
（二）内皮及内皮平滑肌间的相互作用 / 1470
（三）血流动力学 / 1470
三、肺动脉高压一般表现 / 1471
（一）临床表现 / 1471
（二）特殊检查 / 1472
四、继发性肺动脉高压 / 1473
（一）心脏疾病 / 1474
（二）呼吸系统疾病和呼吸失调 / 1476
五、原发性肺动脉高压 / 1478
（一）定义 / 1478
（二）一般表现 / 1478
（三）病因学 / 1478
（四）病理学 / 1479
（五）病理生理 / 1479
（六）临床表现 / 1480
（七）特殊的检查 / 1481
（八）诊断 / 1481
（九）治疗 / 1481
（十）预后 / 1483
六、肺静脉阻塞性疾病与肺毛细血管瘤 / 1483
（一）临床表现 / 1483
（二）血流动力学 / 1484
（三）病理学 / 1484
（四）治疗 / 1484

肺动脉高压是一种血流动力学异常，通常是由右心室后负荷及作功增加为特征的各种情况所致。肺动脉高压的临床表现，自然规律及可恢复性主要取决于肺血管病变的性质，病因以及血流动力学受损的严重程度。例如以亚急性或慢性缺氧为主而引起的肌性肺小动脉或小动脉的肌化程度增加，而内膜无损害的病例，一当缺氧情况消除，病变即可改善，偶尔可逐渐恢复，仅留很少的，甚至无病理性残余，反之，像系统性硬化症病变（硬皮病），大多数侵及肺小动脉及肺毛细动脉的内膜，通常是进行性、不可逆的。不像上述两种肺毛细血管病变，主要累及的部位是肺毛细血管，由于它的容量大，扩张性强，对血流的阻力低，且肺小动脉及毛细血管内有大量平滑肌，因此肺循环不会呈现高压。当肺组织的破坏或管腔闭合，或阻力血管内的阻塞性病变，使肺总横切面积减少时，肺动脉压力才升高。肺动脉高压的程度取决已消失的肺血管树功能数量。肺动脉高压通常继发于心脏或肺的疾病。原发性肺动脉高压虽然不常见，但有它明显的临床特征，而无心脏及（或）肺的疾病导致的继发性高压的任何合并症的表现。轻度肺动脉高压的患者可在其一生无临床表现。例如生活在高原的当地居民，轻度至中度的肺动脉高压是长期生活在低氧环境中的一种逐渐适应的自然结果，功能正常。当肺动脉高压出现临床症状时，其表现也不具特异性（表 62-1）

表 62-1 原发性肺动脉高压的症状

呼吸困难	乏力
眩晕,头晕眼花	晕厥
胸痛	心悸
端坐呼吸	咳嗽
声音嘶哑	

一、定　　义

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension,PAH)可分为急性与慢性。急性型常常是肺动脉栓塞(见第 63 章)或成人呼吸紧迫综合征所致。本章主要论述慢性肺动脉高压。

在临床上见到的肺静脉高压,通常是左心室衰竭或二尖瓣疾病后期的一种表现。偶尔也可发生在肺中间间质纤维化的过程中。肺静脉栓塞性疾病(PVOD)极少见。虽然肺动脉高压在开始时可能仅限于肺静脉(如急性二尖瓣关闭不全),但肺动脉高压迟早会发生。肺静脉高压的重要标志是肺充血和水肿。为了便于实用,当肺静脉(或左心房)压力升高≥15mmHg(2.00kPa)时,则可确定有肺静脉高压。

肺心病的含义是在慢性呼吸系统疾病的基础上出现肺动脉高压。慢性肺部疾病并发的肺动脉高压的严重性要比结缔组织病,慢性血压栓栓塞性疾病或原发性肺动脉高压者为轻。然而,在某些肺间质性疾病患者,肺动脉高压也可能很严重。

二、正常肺循环

(一)肺的结构

婴儿快出生前,肺及体循环动脉压接近或等于 70/40mmHg(9.33/5.33kPa),平均压 50mmHg(6.67kPa),一出生,随着动脉导管的关闭,呼吸的开始,肺动脉压迅速下降至体系统压的一半左右,然后肺动脉压逐渐下降,数周后达到成人的水平。

在某些新生儿,胎儿的正常肺动脉高压不能降至正常,一般是由于发育异常或肺血管张力的显著增加所致。在某些婴儿,持续地肺动脉高压及左心室衰竭可能危及生命,手术治疗或某些暂时性措施,如吸入氧化一氮(Nitric Oxide,NO)或用超常的氧化饵膜(ECMO)可能有助于肺血管异常的恢复。

生活在正常地面上的健康成人,肺的小的肌性动脉如小动脉有薄的血管壁,含有极少量的平滑肌。反之,胎儿或生活在缺氧情况下的成年人(高原的本地居民),小动脉的中层增厚,肌肉向远端伸展入通常无肌肉的毛细血管前血管,即谓毛细血管前血管的"重建"。

(二)内皮及内皮平滑肌间的相互作用

内皮除了作为血液与组织间隙的半渗透膜的作用之外,它还在生物学上有许多重要的功能,最基本的作用是处理流经肺脏的血液。这些功能是血管活性物质的合成、提取、储存、释入及代谢;经血信号的传递,凝血和血栓溶解的调节,细胞增殖的检测,消除局部的感染,以及对损害的增殖性反应,另外还涉及免疫反应及血管的生长(见第 4 章)。某些酶参与了这些过程,如血管紧张素转换酶,它或在内皮的细胞的表面可发现,而另一些酶,如 5-核苷酸酶,则发现于细胞内。因此将内皮作为一个器官也是合适的,因它具备各种代谢和内分泌的功能。由于它作为全身所有血管内连续单层衬里的特殊性,它也是体内独一无二的。更重要的是肺是体内包含内皮最大的脏器。

构成单层内皮衬里的细胞不仅是解剖上的连接点和桥梁,也是在平滑肌下的,在生物学上起积极作用的物质。这种相互作用参与调节正常血管舒缩张力,也对血管活性物质的作用起反应。因此,衬里细胞的损伤、内膜的增厚或平滑肌的肥大都会破坏相互间的作用。

(三)血流动力学

对成年人肺循环,所谓正常的定义取决于海拔高度。生活在正常海拔高度与高海拔地区成年人的肺血流动力学的比较见表 62-2。在正常海拔平面,心排血量为:5~6L/min 时,肺动脉压为 20/12mmHg(2.67/1.60kPa),平均压为 15mmHg(2.00kPa),在海拔 4 500m(15 000 英尺)高度处,相同的心排血量则需要更高的压力(表 62-2)。肺动脉压也随着年龄的增长而增高。

表 62-2 生活在正常海拔水平与高原成年人正常肺循环的数值

	正常海拔	高原[4 500m(15 000英尺)]
肺动脉压(P_{PA})mmHg	20/12,15	38/14,25
心排血量(Q)L/min	6.0	6.0
左心房压(P_{LA})mmHg	5.0	5.0
肺血管阻力(PVR)* [mmHg/(L・min)](Runits)	1.7	3.3

$^{*}PVR=\frac{P_{PA}-P_{LA}}{Q}=\frac{15-5}{6}=1.67$ 单位

将R单位转换成CGS单位(帕斯卡.秒单位)(达因.秒/厘米^5)R单位被80乘之

在心排血量为5～6L/min时，肺动脉与左心房间的压力仅下降5～10mmHg(表62-2)。以肺血管床的两个终末平均压差之比率(肺动脉压减左房压被心排血量除之)计算所得的肺血管阻力(PVR)是一种临床上实用的工具，它可评价肺循环的血流动力学状态，鉴别肺阻力血管主动与被动性变化(如应用血管扩张药对肺动脉高压患者的作用)。在实践中。因为左心房压力可能难以被接受，通常以肺动脉嵌入压来替代左心房压。

另一个探讨的是明确肺动脉树及其功能的某些特性——弹性性质及几何学，它是肺动脉输入阻抗计算出来的结果。它在生理学上的价值比临床上的更大。它考虑到了搏动性肺动脉压力和流量，如血管阻力，涉及平均比例压力和血流。

虽然计算所得的PVR对评价肺循环正常与否有用，甚至于所算出的阻力变化常常有助于确定是否有肺血管收缩或血管舒张发生，但要将计算所得的比值用来判断血管舒缩活动必须特别谨慎。例如当一种血管扩张前同时引起多种血流动力学改变时(如同时引起肺血管压力和血流的变化)，所算得的PVR变化并不能真实的反应。同样，临床上一种少见的情况，在肺动脉与左房间压力下降时，以肺动脉测定值作替代，根据经验可能是有用的，但剥夺任何生理意义的计算。最后计算出来的PVR数值的临床意义最重要地是取决于右心室作功血流动力学改变的总和。例如两种不同的肺血管扩张药，使算得的PVR同样下降，但它可能对于右心室做不同的功:一种刺激是降低肺动脉压伴有心排血量的增加(一种理想的反应)，使得它比另一种有更长期的疗效，另一种制剂只能增加心排血量而不能降低肺动脉压。

正常的肺在休息状态下，肺动脉压力只要增加数毫米汞柱，心排血量即可增加2～3倍。另一方面，在肺动脉高压状态，肺血管床的扩张性及扩张程度因疾病而受限制，致使肺动脉压力增高而只有少量的肺血流量增加，肺血管量的变化比受其血流动力学影响的血压或血流的改变更微小。它们也更难做定量测定。临床上的线索有助于认识肺血容量增加。胸部X线片中有肺间质水肿证据的肺血管类型，提示肺血容量已急性增加。在慢性二尖瓣狭窄或左心衰的患者，肺血容量不仅增加且向肺尖部聚积(上肺野血管显像粗大cephalijation)(见第14章)。

肺血管树的自主神经分布在调节血管舒缩张力中的作用比来自局部刺激，特别是缺氧的作用要小。的确，对已没有外在自主神经支配的游离的肺，缺氧对其有加压作用。缺氧产生其局部加压作用的机制尚不完全清楚，但似乎改变了平滑肌细胞膜离子通道的活性。酸中毒会增强缺氧的加压作用，高碳酸血流也产生肺的加压作用，它是通过局部酸中毒的机制而起作用的。但它要比作为肺血管收缩剂的缺氧要弱得多。

三、肺动脉高压一般表现

(一)临床表现

肺动脉高压是一种由多种原因及不同的机制所形成的最终血流动力学异常。如早前所述，多数肺动脉高压是继发性的(表62-3)。引起肺动脉高压的主要原因是机械性压迫及肺阻力血管的变形(如弥漫性肺纤维化)，缺氧性血管收缩(如严重的气道阻塞或弥漫性实质性疾病)，血管内阻塞(如血栓性栓塞或肿瘤栓子)，及机械性和血管收缩性因素同时存在。然而肺动脉高压若不能得到控制，则导致右心衰竭。一旦肺动脉高压达到体

表 62-3 肺动脉高压的命名及诊断性分类

1. 肺动脉高压 (1)原发性肺动脉高压 ①散发性 ②家族性 (2)与疾病相关的 ①胶原性血管疾病 ②先天性体循环-肺循环分流 ③门脉高压 ④艾滋病病毒感染 ⑤药物/中毒 ⓐAnorexigens[一种含氟苯丙胺(fenflunaines)的药物] ⓑ其他 ⑥新生儿持续性肺动脉高压 ⑦其他 2. 肺静脉高压 (1)左侧心房或心室性心脏病 (2)左侧瓣膜性心脏病 (3)中心肺静脉严重压迫 ①纤维化性纵隔炎症 ②腺病/肿瘤 (4)肺血管闭塞性疾病 (5)其他	3. 肺动脉高压并有呼吸系统疾病或低氧血症 (1)慢性阻塞性肺病 (2)肺间质性疾病 (3)睡眠性呼吸障碍 (4)肺泡性低通气疾病 (5)慢性高原性疾病 (6)新生儿肺部疾病 (7)肺泡-微血管发育不良 (8)其他 4. 由慢性血栓性及(或)栓塞性疾病所致肺动脉高压 (1)肺动脉近端血栓栓塞性闭塞 (2)肺动脉远端闭塞 ①肺动脉栓塞[血栓、肿瘤、卵及(或)寄生虫、异物] ②原位性血栓形成(In situ thiombosis) ③镰刀细胞病 5. 直接影响肺血管树的疾病所致的肺动脉高压 (1)感染 ①血吸虫病 ②结节病 ③其他 (2)肺毛细血管瘤

动脉压的水平,就不可避免的发生右心衰竭。

(二)特殊检查

诊断肺动脉高压的“金标准”是右心导管检查。这种技术能直接测定右心房及右心室的压力,肺动脉压,肺动脉楔入压(相当于肺静脉压),肺血流量(心排血量),以及这些参数对介入性治疗(血管扩张药,氧,运动)的反应。然而,技术熟练的临床医生,根据颈静脉搏压力增高及肺动脉瓣第二音(P_2)增强就能怀疑肺动脉高压的存在(见第 12 章),经心导管取样的标本及测定值能计算出来(肺血管阻力)(PVR)。(表 62-2)。一般说来,非介入性方法可靠性差,提供的资料也较少。

1. *胸部 X 线检查* 胸部 X 线的表现取决于肺动脉高压的时间及其病因(见第 14 章)。肺动脉高压特征性表现是肺动脉干及肺门血管增大及外周肺动脉树变细。(图 62-1)。在 X 线片上,侧位是显示右心增大的最好的位置,充满胸骨后间隙。在继发性肺动脉高压,肺(如过度膨胀,纤维化),心脏位置及膈肌的变化常常掩盖了肺动脉高压的 X 线征象。

2. *心电图* 心电图(ECG)能揭示右心室肥厚,它对揭示不包括肺实质(如肺泡性低通气及睡眠性呼吸暂停)在内的呼吸系疾病比揭示气道阻塞性或肺实质性疾病更可靠。

3. *超声心动图* 多普勒和二维超声心动图所能得到的可靠资料的多少,很大程度取决于各个临床单位对其标准化的承认和执行这些无创性技术的熟练程度(第 15 章)。通常,用超声心动图技术来测定右心室厚度作为一个右心室高压的指数。在某些临床单位用连续多普勒超声心动图,测定跨三尖瓣和肺动脉瓣的血的反流量,能可靠地估测肺动脉高压的程度,在某些肺动脉瓣能被见到的患者,心脏循环周期中瓣膜的活动状态也可用以估价肺动脉压力的水平,超声心动图是疾病随访过程中代替重复心导管的另一有用的检

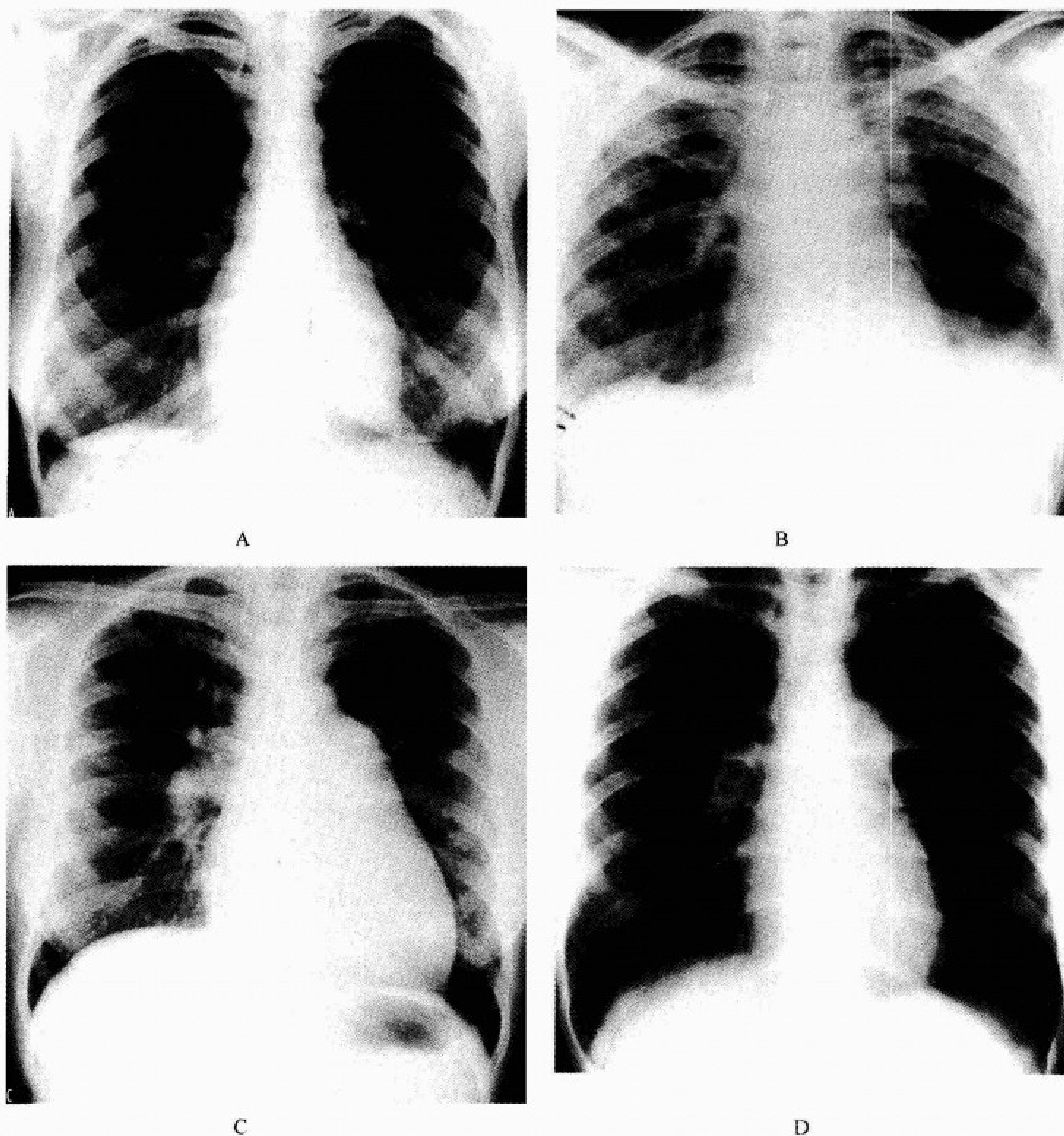


图62-1 4例有严重肺动脉高压患者入院时心脏像

A、B. 原发性肺动脉高压，显示不同阶段的右心衰竭；C. 显示广泛性肺纤维化；D. 活检证实的系统性红斑狼疮，其X线像难以与原发性肺动脉高压鉴别

查。对某些患者，用以估计介入性治疗方法的效果(见第15章)。

4. *肺扫描* 通氧/灌注扫描对肺血栓栓塞性疾病的诊断和排除都很有价值。(见血栓栓塞性疾病)。

5. *放射性核素检查* 在某些临床医疗单位，用放射性核素血管造影来测定对运动起反应的右心室射血分数。用^{201}Tl闪烁成像检出由肺动脉高压所致的右心室肥厚是有价值的(见第19章)。

6. *肺活检* 经开胸或偶尔经胸腔镜取深肺组织标本有助于明确肺动脉高压的原因，如怀疑肺血管炎的病例。然而，这种检查在血流动力学上有损于个体有实质性的危险。企图根据肺活检来预示对血管扩张药的反应是很少能成功的。

四、继发性肺动脉高压

心脏及(或)肺脏疾病是继发性肺动脉高压最常见的原因。心脏疾病引起肺动脉高压是由于肺

血流量增加(如大的左至右分流)或肺静脉压增高(如左心室衰竭)所致。几乎总是成为阻塞性肺血管病的一部分的肺阻力血管内膜增生的继发性影响。在呼吸系统疾病,肺动脉高压的主要机制是由缺血引起的肺血管收缩并发血管周围实质性变化所致的肺血流阻力增高。在血栓栓塞性疾病的各种不同阶段血栓的形成以及影响不同大小的肺血管,从而增加了对血流的阻力。

(一)心脏疾病

肺动脉高压的发生机制,由来自心脏左侧的获得性疾病与来自先天性心脏病是完全不同的。

1. *心脏左侧的获得性疾病* 左心室衰竭是肺动脉高压最常见的原因。在种种病因中,最主要的是心肌疾病,二尖瓣及主动脉瓣疾病。两类病变都导致肺静脉压增高,继而引起肺动脉压增高。可以推想,肺动脉压的增高起初是反射性的。最后,三种类型的形态学变化随之发生:①内膜闭塞及中层改变不仅发生在肺小静脉及肺静脉,也发生在肺毛细前血管;②在重力的影响下,血管周围间质的水肿及纤维化,引起血管及血管周围的改变,在肺的下部更明显现;③当右心室衰竭及心排血量降低时,栓子或血栓会使小的肺血管闭塞。心肌衰竭的药物治疗在第25章中已讨论。先天性心脏病及二尖瓣病的治疗通常用机械性方法(如手术或球囊二尖瓣瓣膜成形术)。通过二尖瓣分离或换瓣术以解除肺静脉高压的前景,主要取决于肺血管及血管周围病变的可恢复性(见第67章)。

虽然左心室衰竭是右心室衰竭最常见的原因,左心室衰竭并发的肺动脉高压程度难以说明右心室衰竭。继发于左心室衰竭的右心室衰竭,常常归咎于共同享有的室间隔部分心肌的衰竭。

2. *先天性心脏病* 肺动脉高压是许多不同类型的先天性心脏病自然发展史中的一部分,常常是临床过程,手术的可行性及预后的主要决定因素(见第73章及第74章)。有大的左至右分流的先天性心脏缺损(如房间隔缺损)或大血管之间有交通(如动脉导管未闭)的病变,常常并有肺动脉高压。肺动脉高压可发生在"三尖瓣前"先天性缺损(如继发性房间隔缺损)与"三尖瓣后"先天性缺损(如室间隔缺损),这两类先天性缺损,有着显著不同的自然发展史。它们的区别将在本书的第73章中论及。先天性心脏患者肺动脉高压的主要原因是血流量增加,血流的阻力增高,或多数情况下常常两者同时存在。有右至左分流的先天性心脏病(体循环中的低血氧症),肺血管收缩加大了血流的阻力。红细胞增多症,导致血液黏稠度增加及血栓形成的倾向,也使血流的阻力增加。虽然由低氧血症使肺血管张力增高也促使PVR的增高,但其主要的阻力是来自小的肌性动脉及小动脉壁的解剖学变化。有先天性心脏病与肺动脉高压的女性怀孕后,在生产中及刚生产后,突然死亡的危险性增高。

根据先天性心脏缺损的性质,血管扩张药有时有助于降低已增高的肺血管收缩的张力。给这类患者应用这种制剂应特别小心,因为制剂降低体血管的阻力明显大于肺血管的阻力,因而可增加心脏右至左分流的程度。对有严重低氧血症的发绀型先天性心脏病,伴有大量的红细胞增多者,用输入血浆或白蛋白代替切开静脉放血是有帮助的。需要再次强调的是,要小心避免铁储存的耗尽及循环血容量的减少。

3. *血栓栓塞性疾病* 是肺闭塞性血管病的一种类型,它可为急性或慢性。在美国和欧洲,来自周围静脉的血凝块是慢性肺血管闭塞性病最常见的原因。在世界各地区,其他血管内的颗粒也可引起肺闭塞性血管病。如埃及,血吸虫病流行,栓子来自寄生虫于肺血管内的卵及肺血管对虫体(一般寄生在肺处)很普遍的高度过敏性反应。在亚洲的某些地区,丝虫病认为是肺动脉高压的重要原因。由肺外的肿瘤(如乳腺肿瘤)栓子由于侵入附近的肺小血管可引起肺动脉高压。静脉注射药物时用的滑石粉,棉花纤维栓子进入肺,可引起肉芽肿性肺动脉炎。

血栓栓塞性综合征可根据主要受累的肺动脉树的不同节段分为3种:①小动脉(肌性肺小动脉及小动脉);②中间动脉;③大的中央动脉。由于存在大血管中的血块被心脏的剧烈的搅拌运动而形成碎片,以及大、小血块最终趋向停留在外周血管,所以出现某些重叠现象在所难免。

(1)机化性血栓所致的肌性小动脉及小动脉栓塞:在临终前发生心衰的肺动脉高压患者的尸检中发现,小血栓,特别是在器官中的新鲜血栓,通常是在小的肺血管。比较而言,由机化性血栓

引起的广泛肺血管闭塞综合征，血栓在小的肺动脉和小动脉。现在认为这些病变为原发性血栓机化。这种综合征是罕见的，除非做肺活检，否则很难在生前与原发性肺动脉高压作鉴别。然而，这些病变的组织学证据也很少作为治疗患者的依据。因通氧/灌注扫描检查以排除慢性近端血栓栓塞症后。长期应用抗凝药，如华法林或有关的制剂，抗血小板制剂，或两者同时应用，以防进一步的血栓形成。

(2)血栓所致的中等肺动脉栓塞：这一综合征是 3 种肺动脉栓塞中最常见的 1 种，认为是来自腿上部血管的多发性血栓所致，它逐渐切断肺动脉树。通气/灌注扫描及选择性血管造影可证实肺血管栓塞，虽然与手术直接检查或尸检中发现梗阻的程度相比，有低估倾向(见第 63 章)。关于这些患者的治疗，主要为排除慢性近端肺血栓栓塞症(见下面)及预防血栓栓塞的再发生。治疗包括应用华法林类及抗血小板制剂抗凝血药。

(3)慢性近端肺动脉血栓栓塞：某些巨大块肺动脉血栓症中存活的患者，未能解决血栓的发生，血块形成机化，并融入较大肺动脉的管壁而引起肺动脉高压(图 62-2)。局部纤维溶解机制亦让血栓蔓延，阻塞大段的肺血管床，降低了中心肺血管的顺应性。作出诊断的时候，经过内膜化及再通过程，中心肺动脉阻塞性病变已经成为血管壁的一部分。

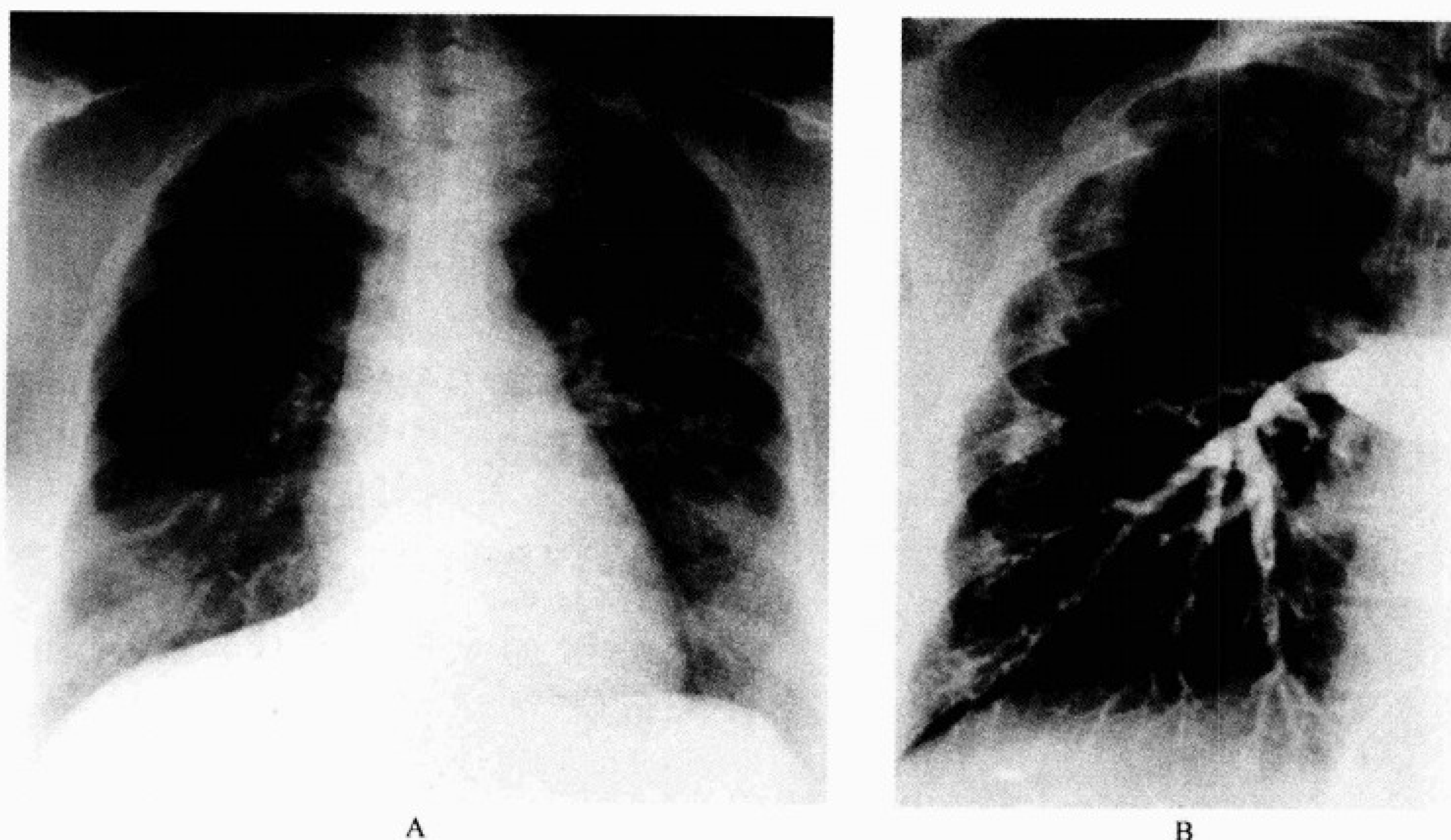


图 62-2 由中心肺动脉机化性血栓所致的肺动脉高压

肺动脉血栓栓塞切除术后显著减轻。A. 胸部 X 线像；右肺上叶明显低灌流，左侧血管树明显突出，反映肺血流重新流入开放的血管。B. 肺血管造影像，流入右上肺的血液被大的中心性血块阻断

认识引起肺动脉高压的近端肺动脉血栓栓塞的重要性是通过手术治疗即肺动脉血栓栓塞切除术可能治疗肺动脉高压。通氧/灌注肺扫描是关键性的诊断技术。通常近端肺动脉血栓栓塞患者出现二段或更多段的灌注缺损。如灌注缺损系节段性或较大，应进行选择性肺血管造影以确定肺血管栓塞的位置，程度及数量。为选择性肺血管造影而行心导管检查，还能作出血流动力学测定。纤维血管镜，多层螺旋 CT 的扫描及磁共振图像有助于确定近端血栓栓塞性肺动脉高压的病变(见第 63 章)。

至少有 6 个月的抗凝治疗后，在一叶或多叶的近端肺动脉内似有血块的肺动脉高压患者，有人主张用手术治疗。血栓栓塞切除术用胸骨正中切口，在循环间断期用深低温体外循环。术后，血流动力学的改善常常十分明显。栓塞解除后即时

的严重合并症是再灌注性肺水肿。有经验的医生，患者的死亡率约为5%。手术后，患者需终生抗凝治疗。为了预防将来再发生栓塞，常常在下腔静脉放置一滤过器。

(二)呼吸系统疾病和呼吸失调

除了肺内在的疾病之外，呼吸肌功能紊乱，或呼吸控制的异常也能引起肺动脉高压。在肺内疾病中，有的影响气道(如慢性支气管炎)，而有的影响肺实质(如肺气肿，肺纤维化)。在通气性疾病中，有因呼吸肌软弱所致的肺泡低通氧综合征和睡眠呼吸障碍。

1. *肺和(或)气管的内在性疾病* 影响肺实质或气管支气管树的疾病，根据原发病以不同的方式引发肺动脉高压(图62-3)。在气道梗阻性疾病，通气/灌流异常，由于动脉的低氧血症可引起血管收缩。在弥漫性纤维化疾病，几种机制共同作用，由于肺的破坏使血管面积减小，由引起高度膨胀血管的压缩使血管顺应性降低，以及由于低氧性血管收缩引起的血管再建，它们都促使肺血管阻力增高。

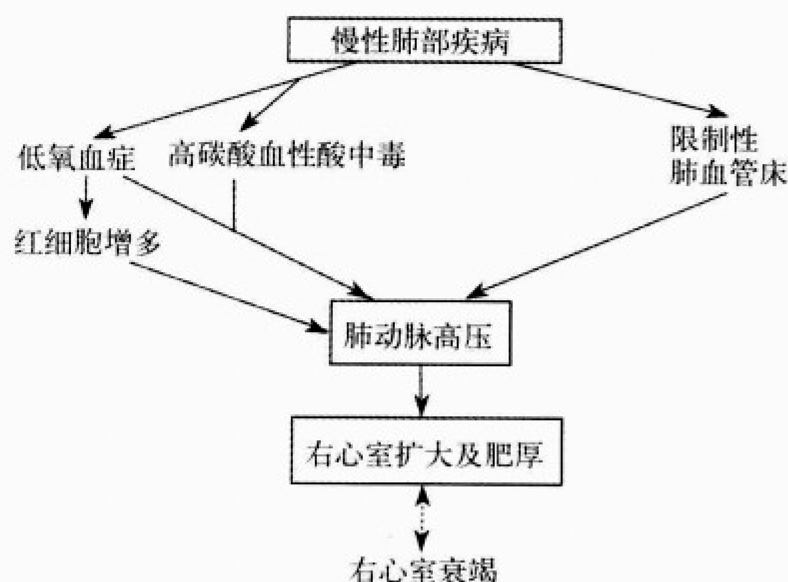


图62-3 慢性气道阻塞性疾病(慢性气管炎与肺气肿)右心衰的演变

左侧为主要引起气管炎的因素；右侧为引起肺气肿的因素

2. *肺间质纤维化* 肺结节病，石棉肺，以及特发性与放射线所致的纤维化常常引起肺广泛性纤维化，并导致肺心病。呼吸困难及呼吸过速是肺间质纤维化的主要临床表现；很少有咳嗽。通常，在疾病的晚期，常发生严重的肺动脉高压，休息时也出现低氧血症和低钙血症。右心衰竭是常见的结局。

系统性的应用血管扩张药并不能治疗合并有间质纤维化的肺动脉高压，而且可能使肺内的氧交换恶化。新近的经验是吸入血管扩张药，如伊洛前列素(Iloprost)的类似物前列环素(prostacydin)，认为对这类患者可能产生选择性的肺血管扩张和(或)抗增殖作用。氧气治疗，糖皮质激素及其他免疫抑制药是主要的治疗药物，常常使某些症状缓解。肺移植的开展为广泛性肺间质纤维化的治疗开拓了广阔的前景。

3. *慢性气道阻塞性疾病* 慢性支气管炎和肺气肿[慢性阻塞性肺疾病(COPD)]是有内在性肺疾病患者肺心病最常见的原因。囊性纤维性变就是气道与肺实质性疾病同时存在的一个例子，对该病的预后，肺动脉高压起着重要的作用。

肺心病会遇到两种不同的情况，急性的失代偿状态，常常是由于急性呼吸道感染所致，以及慢性进行性。当进行性肺疾病及气体交换恶化时导致不间断的血管重建。

诊断有肺心病患者肺动脉高压的金标准是右心导管。无创性检查如超声心动图，在某些中心已经用于临床。右心室增大，是肺动脉高压的重要征象，在气道阻塞性疾病，因为肺的过度膨胀及心脏转位可能很难辨别(21)。一旦右心衰竭的临床表现来自肺气体交换异常，动脉血样本可呈现氧分压低[PO_2＜6.67kPa(50mmHg)]与二氧化碳分压高[PCO_2＞6.67kPa(50mmHg)]。这种程度的气体交换异常在左心室衰竭很少见，除非患者有严重的肺水肿。

在慢性气道阻塞性疾病(慢性支气管炎与肺气肿，肺心病)，由于心脏的转位与异位，心电图电极与心脏表面的距离加大，以及右侧心脏的扩大明显超过肥厚，所以，心电图上右心室肥厚的证据也常常是不肯定的。由于这些限制，心电图上符合右心肥大诊断标准者，仅占经尸体解剖证实有肺心病者的1/3、。在检出右心室过度负荷的患者中，心电图的连续性变化常常要比单次性的更为有用。当动脉血氧分压(PO_2)下降至异常水平时[清醒状态下＜8.0～9.3kPa(60～70mmHg)]，右侧心导前导联心电图(V_1～V_3)的T波变倒，双向或低平，通常患者的QRS波的平均电轴右偏至

30°或以上。Ⅱ、Ⅲ、aVF导联上的ST段压低；且常出现不完全性或完全性右束支传导阻滞。当动脉血氧得到改善时，这些变化可能逆转。

慢性阻塞性肺疾病患者因支气管炎发作或肺炎而伴发急性肺心病时，其治疗目的是维持动脉血氧的耐受程度，以等待上呼吸道感染的消除。补充给氧，如用文氏管面罩递送28%的氧气可缓解动脉的低氧血症，使肺动脉压恢复正常。有慢性肺动脉高压患者每天吸入18h以上含氧高的空气，也可获得显著改善。一旦出现右心衰竭，正性肌力药应该小心地给予，因为动脉低血氧化与呼吸性酸中毒有诱发心律失常的危险。此外，获得足够的氧饱和度以后，因右心室的血流动力学负荷已降低，常常需要减少洋地黄和利尿药的剂量。虽然急性肺心病大部分是可以恢复的，但每次发作恢复后都遗留有轻度的肺动脉压增高。

动脉血气的成分是肺心病患者控制肺动脉高压的疗效指南。患者清醒、休息时，以血标本测定的低血氧程度可能偏低，因为睡眠或体力活动时的低血氧程度才更可靠。当睡眠时或行走中用脉冲式饱和血氧计(pulse oximetry)获得的血氧饱和度有助于确定给予最适合的氧气。

保证动脉血氧饱和度恢复正常比应用正性肌张力药物更为重要。当呼吸系统感染是肺动脉高压的促发原因时，改善血氧饱和度最重要的措施是应用合适的抗生素。在等待抗生素治疗获得显著疗效的过程中，应注意给予呼吸道的湿化，位置性引流，以及足够的肺泡通气量。

静脉放血疗法已经不用。并有支气管炎和肺气肿的肺心病患者，很少因红细胞增多症而出现严重问题。当出现这种情况时，常提示患者需要补给氧气。目前，血管扩张药已试用于各种不同的继发性肺动脉高压，包括由肺心病引起的肺动脉高压。试用的制剂与治疗原发性肺动脉高压低氧血症者相同；但可能由于加大通气/灌流的异常而加剧动脉低氧血症．不幸地是血管扩张药对继发性肺动脉高压的疗效远远不像治疗原发性者那样鼓舞人心或可预测性。至今，对有动脉低氧血症的阻塞性肺疾病患者最安全而有效的肺动脉扩张治疗是补充给氧。

4．结缔组织病　肺血管疾病是某些结缔组织病的重要组成部分，常见的有系统性红斑狼疮(SLE)，硬皮病类疾病，以及皮肌炎(见第84章)。病变可能是间质炎症及纤维化型，闭塞性疾病，或血管炎，可能是单一性或混合性。虽然肺动脉高压可并发于许多结缔组织病，已被证实的是常并发于系统性红斑狼疮，及进行性系统性硬皮病及其变异的综合征。现在认为，原发肺动脉高压可能是一种炎性的或自发免疫性疾病。这一观点在某些病例中得到支持；其病变限于肺动脉树，而没有间质的累及，血管病变的组织学形态也类似。进一步的证据是胶原性血管病与原发性肺动脉高压经常发生于女性，且20%以上的原发性肺动脉高压患者有雷诺现象，特别是患有肺动脉高压的女性，血清抗体(ANA，抗Ku)阳性率特别高。有关这两种疾病的病原学方面，认为雷诺现象和肺血管张力增高致使的一种广泛血管收缩性肺一体循环疾病。然而，这种设想并未获得普遍的支持。

在系统性红斑狼疮患者，经常累及肺及胸膜，曾报道高达70%。肺动脉高压和系统性红斑狼疮，主要发生在女性，且多数有雷诺现象。

这些患者的组织病理学病变类似原发性肺动脉高压者。这些患者的肺动脉高压可能起因于微血栓，这些微血栓继发于血液中狼疮抗凝物质或抗心磷脂(anticardiolipin)抗体引起的高凝状态，不幸的是用抗凝制剂或肺血管扩张药治疗红斑狼疮并发肺动脉高压只能收到一定的效果。这种疗效不佳的结局与活动性血管炎患者应用免疫抑制药可获得明显改善或稳定形成了鲜明地对比。

在进行性系统硬化症(硬皮病)及其变异，如CREST综合征[钙盐沉着症(calcinosis)，雷诺现象(Raynaud's elndrome)，食管受累(esophageal involveneut)，指端硬化(selerodacthly)及毛细血管扩张五联症(telagiectasia)]以及更复杂的综合征，如五联症与结缔组织病同时存在，肺血管病的发生率很高，并认为肺动脉高压是这些患者发生率和死亡率的重要原因。在包括心导管检查在内的研究中发现，进行性系统性硬化或其变异，CREST五联症患者，单纯肺动脉高压或与肺实质性病或心脏疾病合并存在的发生率很高，在进行性系统性硬化症中占1/3，而在CREST五联症患者则高达1/2。肺血管病也可能与肺或其他脏器疾病无关而单独存在。像系统性红斑狼疮的病例一样，这些病变的病理学常常难以与原发性肺

动脉高压者作鉴别。血管扩张药治疗难以得到很好的疗效，然而最近应用连续静脉滴注依前列腺素(epoprostend)获得血流动力学与运动耐力的改善。

5. 肺部正常而肺泡通气低下的患者　肺正常而通气低下的患者(肺泡通气低下)，主要的发病机制是呼吸性酸中毒所致的肺泡性低血氧，这些异常肺泡和动脉血气体在诱发肺动脉高压中，与肺泡换气异常的患者起着相同的作用，后者是由于肺泡与血液气体通气/血流比值的异常。在个别肺正常的肺泡通气低下者，一般是因为通气驱力不足(如乙型脑炎之后)，上呼吸道严重阻塞(如睡眠暂停综合征)，无效的胸腔扩张(如脊髓灰质炎或多发性肌炎之后)，或因新生物或纤维化所致的肺萎陷(如石棉肺引起的肺塌陷)。

不管病因是什么，肺正常的肺泡低通气患者是否发生肺动脉高压，取决于肺泡与动脉低血氧是否足以引起肺动脉压力升高。在睡眠呼吸暂停综合征患者，严重的动脉低氧及肺动脉高压仅发生在睡眠呼吸暂停的早期变成自身持续状态并延续至苏醒，虽然这种情况仅发生在睡眠时呼吸严重紊乱者。

对肺泡通气低下并呼吸及右心衰竭的患者，最优先的治疗措施是改善氧饱和度。辅助性的通气，特别是睡眠中给予极有助于改善氧饱和度及降低高碳酸血症(如连续的加压给氧)性呼吸。肺泡性低通气患者很少需要药物治疗，因为辅助性通气与给氧可有效地促进了肺血管扩张。

五、原发性肺动脉高压

(一)定义

原发性肺动脉高压(PPH)是一种内在的肺血管床疾病，它的特性是肺动脉压及血管阻力持续性增高，常导致右心室衰竭与死亡，原发性肺动脉高压的诊断需排除其他能引起肺动脉高压的临床疾患(见表 62-3)，PPH 是一种少见的疾病，发病率为 1/100 万～2/100 万，占所有尸体解剖患者的 0.1%～0.2%。

原发性肺动脉高压的临床诊断靠三类不同的证据：①肺动脉高压的临床、X 线及心电图表现；②持续而异常增高的肺动脉压及肺血管阻力的血流动力学改变，而左心充盈压正常，心排血量正常或偏低；③排除引起继发性肺动脉高压的各种原因。

特殊的类型：对原发性肺动脉高压的某些相关联的疾病引起很大的兴趣，原因是它们对了解原发性肺动脉高压的某种病原寄以光明的前景。它们包括 anorexigen 引起的肺动脉高压，家族性肺动脉高压，人体免疫缺损病毒(HIV)感染伴发的肺动脉高压，以及 pertal-pulmonary hypertension。在各个疾病中，其临床和尸检时肺的组织学表现都与散发型的原发性肺动脉高压的特征一致。这种关联疾病的变化强调了所谓原发性肺动脉高压只是不同病原的最终的通常表达的形式。

(二)一般表现

青春期之后，10～40 岁的女性最易受累。青春期前，则无性别差别。教科书中所描述的原发性肺动脉高压是青壮年期女性，出现表 62-1 中所列的一种或多种症状，而没有明确的病因。有时临床上用性别和年龄来鉴别原发性肺动脉高压和肺血栓栓塞性疾病。后者常发生于男性，特别是中年以后。一般认为，患者的中位生存时间是可以根据纽约心脏病协会的功能分级来预测的，4 级患者的 6 个月，3 级者 2～2.5 年，1～2 级者为 6 年。除了猝死而中断者外，猝死的发生率约为 15%，通常每况愈下最后死于难治性右心衰竭。

(三)病因学

原发性肺动脉高压发病机制的常见特性似乎是小的肌性肺动脉及小动脉血管壁层的损伤。由于对损伤的反应，引起这些血管内皮细胞增生，使内膜由平滑单层变成堆积突出的表面，导致血管腔变窄。受累血管的中层也增厚。

原发性肺动脉高压主要损伤的部位仍未肯定，最近，已经堤出与血管平滑肌内离子通道功能及钙的动态平衡的内在损伤有关。另一些研究显示，内皮功能紊乱，导致所产生的物质发生变化或处理各种不同的内皮产生的血管活性物质。这些异常，加上血小板—内皮间的互相作用，使偏向于诱发血管内血栓形成。这些异常导致血管反应性增强，增殖及再造的全过程以及进行性阻塞性血管疾病。多种病因似乎可引起原发性肺动脉高压(表 62-4)。例如食用减肥药芬氟拉明(fenflusamine)及其异物体右旋芬氟拉明(DexfenHuciamine)已证实明显增加发生原发性肺动脉高压

表 62-4 原发性肺动脉高压的可能机制

可能的机制	证据
早期/持续的血管收缩动力学	平滑细胞肌钙发生变化 内皮功能异常
证实有遗传素质	与基因有关的家族性疾病
肌性肺小动脉/小动脉血栓形成	广泛阻塞内皮—血小板相互作用的改变
自家免疫性疾病	雷诺现象及抗核素抗体阳性,女性多见

的危险性,在西班牙,食用有毒的食物油引起原发性肺动脉高压暴发,HIV感染亦可发生原发性肺动脉高压。

1967—1970年,欧洲出现原发性肺动脉压流行,表明与食用减肥药食欲抑制药—阿米雷司(Amimoxex)有关,使人们想起了遗传倾向的可能性,因为通常在服用药物的人中,只有1‰的人发生肺动脉高压。新近,证明服用芬氟拉明与严重肺动脉高压和瓣膜性心脏病的发生有关,在西班牙食用有毒的食物油引起的流行,又重新提出个体对肺血管毒性制剂敏感性的概念。

近年来,越来越多的原发性肺动脉高压患者被证实与遗传基因相关联。在这些个体遗传类型为不完全显性的常染色体显性遗传。家族性疾病的负责基因日前已被确定为骨形成蛋白受体2(bmpr2)基因,转化生长因子(TGF)的β族的成员之一。属家族性原发性肺动脉高压患者的同一个家庭的成员中,他们所患肺血管的病变是多种多样的。

(四)病理学

原发性肺动脉高压的进展取决于肺动脉树进行性减少的程度,并逐渐使肺血管阻力(PVR)增加导致右心室的过度疲劳和衰竭。病变的部位在小的肺动脉(直径在40～100μm)及小动脉。阻塞性病变波及这些血管的一层或多层。在某些病例,中层肥厚占优势,而另一些则以内膜增殖为主。此外可能还有感染的证据(图62-4)。

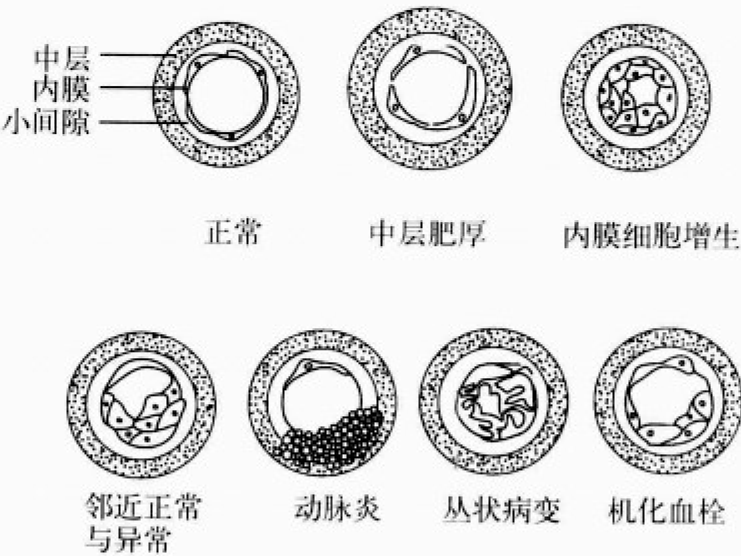


图 62-4 原发性肺动脉高压的血管病变

丛状病变(Plexiform lesion),曾认为是原发性肺动脉高压的组织学特征,它仅是其他许多病变中的一种表现

与临床诊断为原发肺动脉高压一致的肺组织学检查显示,肺毛细血管前病变是多种多样的,包括丛状病变,血管瘤样病变,同心性内膜纤维变性以及坏死性动脉炎。病理学家常常致力于区别小血管内机化性凝血块来自肺动脉高压抑或来自阻塞性肺血管疾病。原发性肺动脉高压,特别是合并有右心衰竭和心排血量降低的患者,尸体解剖时经常在肺小动脉和小动脉内发现新鲜的血块。虽然类似的血块可能不是起源于原发性肺动脉高压的肺压力增高的过程,但有理由认为它们是肺血管闭塞的加重和扩大中经常发生的并发症。

(五)病理生理

原发性肺动脉高压患者休息时的血流动力学特征是:在较早期,肺动脉压增高,心排血量正常或降低,以及正常的左心房压或肺动脉楔入压。计算所得的肺血管阻力(PVR)增高,通常的结论是阻力血管,即小的肌性肺动脉及小动脉是血管闭塞的主要部位。当患者运动时,心排血量增加,肺动脉压进一步增高,肺动脉高压循环中的压力增加比肺循环正常患者更为显著,因为已有的血管树不能扩张或增补未运用的血管来容纳增多的肺血流量。

新近,用肺血管扩张药于急性试验,以了解肺循环的反应。其中以吸入一氧化氮(NO)以及静注前列环素或腺苷作为金标准,一些临床和血流

动力学改变希望作为理想的终点：①由于心排血量的增加，继而改善对外周器官和组织的氧供，改善患者的运动耐力和生活质量，体力增强；②右心室肥厚或扩大，或两者同时得到改善或恢复，而证实降低了肺动脉高压的程度；③降低计算出的肺血管阻力，这种降低最理想地承受了由肺动脉压降低伴随而来的心排血量的增高（而心率仅有轻微的增加）；④因为肺血管扩张药也是体循环血管扩张药，必须不引起低血压及心动过速。

右心导管与血管扩张试验的结果，不仅对确定患者的血流动力学状态特别有用，也给将来的介入性和非介入性研究，如连续的超声心动图检查提供基础的血流动力学指数。

（六）临床表现

原发性肺动脉高压早期的患者，很难认识。在散发性的病例，最初期的线索是胸部X线片异常（见图62-1）或心电图显示右心室肥厚（图62-5），这两者又是后期的表现。右心室增大通常由超声心动图所证实。出现这些变化时，已是中到重度肺动脉高压，初出现的主诉，特别是疲劳及气短，易被忽视，会归属于“身体不好”，除非患者有极可疑之处，如服用厌食剂或家族性肺动脉高压史等（见表62-1）。

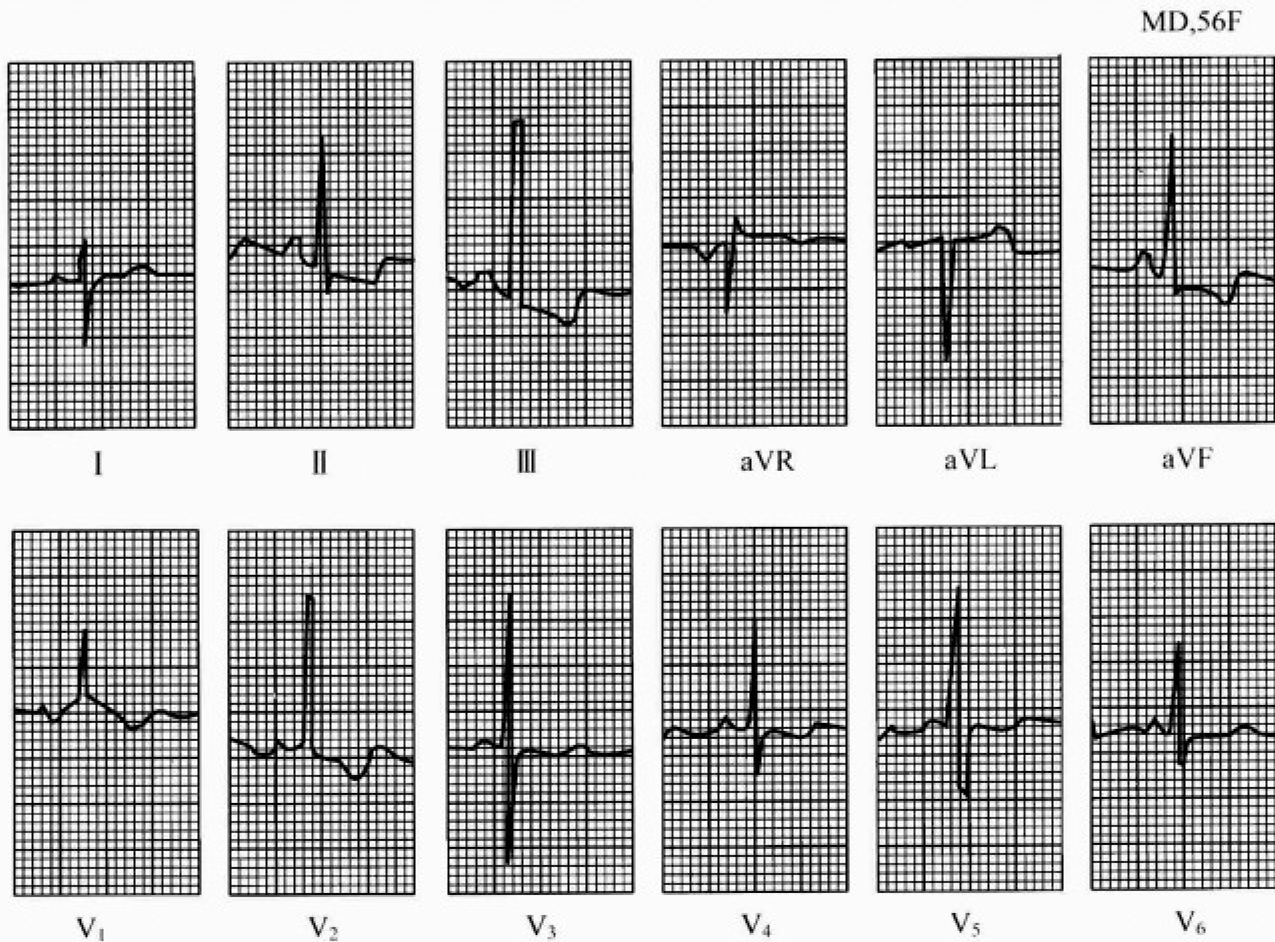


图62-5 原发性肺动脉高压与肺心病患者的心电图

疾病进一步发展时，患者一般性的不适加重使日常的活动减少。呼吸困难，特别是体力活动时，不能忍耐。某些患者发生心绞痛样胸痛伴有气短。另一些较普遍的症状是乏力，疲劳以及劳累或劳累后晕厥（见表62-1）。另一个不常见的症状是由增大的肺动脉压迫喉返神经引起的声音嘶哑。这时，已经发生右心衰竭。

严重肺动脉高压患者极易突然死亡。意外死亡可发生在正常活动时，心导管检查，手术中以及应用巴比妥或麻醉药之后。突然死亡的机制尚不清楚，可能包括心律失常或急性肺动脉血栓栓塞症。早先已经提及，原发性肺动脉高压患者的临床症状和体征所见，较继发于心或肺疾病的肺动脉高压明显，它的表现并没有被心或肺疾病所遮盖。体格检查时，颈静脉搏动常出现一个突出的a波。右心室肥大引起胸骨左缘隆起。主肺动脉区可触及明显的收缩期波动（见第12章）。肺动脉第二音明显增强，心脏第二音分裂，在肺动脉区

可听到喷射音，胸骨左缘的下部常常可听到由肥厚的右心室发生的第四心音。患者仰卧时沿胸骨缘最易听到三尖瓣关闭不全的杂音，且在吸氧时增强(第12章)。在某些患者，肺动脉区可听到一收缩中期杂音。当肺动脉压接近体动脉压水平时常常出现肺动脉关闭不全的杂音(见第12章)。

右心衰竭的出现伴随着颈静脉怒张及奔马律(第三心音)，吸气时使奔马律更明显。肝脏肿胀和触痛，及可出现肝颈回流症，当右心衰加重时，可出现胸腔积液和腹水。

(七)特殊的检查

通过右心导管直接确定肺循环压力是确立肺动脉高压诊断的惟一方法，然而也有另一些检查能提示它的存在，而不是直接明确诊断。因为"原发性"是一种排除诊断，要进行许多试验，常常希望能发现比原发性肺动脉高压更易治疗的疾病。

1. *胸部X线检查及心电图* 在疾病的早期，胸部X线检查常常是正常的。后来出现心脏增大伴有肺动脉干增粗，而周围肺动脉分支变细，肺野呈现少血(见图62-1)。虽然中央肺动脉干突出而外周剪枝样改变是其特征性表现，可因肺动脉高压的程度和速度，以及患者年龄，患者间也会有某些不同的表现。X线片上右心室肥大的证据常常在疾病的晚期才能看得清楚(第14章)。心电图常常显示电轴右偏，右心室肥厚，也常有右心房肥大(见第13章)。

2. *超声心动图* 二维超声心电图证实有右心房，右心室扩大及肥厚，三尖瓣关闭不全，及肺动脉瓣关闭不全。这时左心室结构及功能均正常。用多普勒超声技术测定三尖瓣关闭不全的血流速度能无创性的估测右心室最高的收缩期压力，用核素技术测得右心室射血分数有助于估测已受累的右心室后过度负荷的程度。

3. *肺扫描* 肺扫描特别有助于提示在主要肺动脉内大的、时间长而机化血凝块的可能性，这种血凝块可能用手术切除(血栓内膜性切除术)。在原发性肺动脉高压患者，肺扫描不能显示重要的灌注缺损。在肺扫描图像模棱两可的病例，需做血管造影以排除肺血栓。做脑或肾脏扫描可能显示存在于心内或肺内的右至左的分流。

4. *右心导管检查* 除非为了排除引起肺动脉高压的心脏原因，及测定心脏和肺循环对血管扩张药的血流动力学反应，否则用心导管检查测定血流动力学异常是无价值的。

(八)诊断

原发性肺动脉高压的诊断靠二个证据：①确定肺动脉高压；②排除已知的引起肺动脉压增高的原因。病史极为重要。在确定肺动脉高压为"原发性"或难解释性之前，必须尽一切努力排除已知的病因(表62-3)，特别是血栓栓塞性疾病及结缔组织疾病。亦应考虑家族性疾病的可能性。肺功能测定在排除肺部弥漫性疾病，特别是间织性纤维化与肉芽肿，是有价值的。肝功能异常可能表明门静脉和肺动脉高压同时存在。心导管检查的价值在于早期即可排除获得性或先天性心脏病。不幸的是已经明确肺动脉高压并有心脏病时，闭塞性肺血管病已发展至晚期，其解剖学上的病变已经是不能逆转了。

(九)治疗

原发性肺动脉高压的治疗，早期致力于血管扩张药的应用，寄希望于致使肺动脉压力增高非常重要的肺血管张力。虽然很清楚大部分肺血管阻塞是解剖上的，给予血管扩张药不仅期望降低一些肺血管压力，减轻右心室的血流动力学负荷，而且可以加速解剖病变的恢复。不幸的应用这些血管扩张药，它同时影响体循环和肺循环，使之逐渐对一剂又一剂血管扩张药不抱幻想。

在过去十年中，情况发生了相当的变化。已证实，仅有约1/4的患者对急性血管扩张药试验有反应，增高的肺血管收缩的张力有助持续性肺动脉高压。对急性试验最理想的反应是心排血量增加，肺动脉压及肺血管阻力下降而不影响体动脉压。伴有心排血量增加的运动耐力的改善。在急性试验能降低肺动脉压且有极好反应者则可给予钙通道拮抗药口服以维持疗效。对急性血管扩张药试验有很好血流动力学反应患者出现治疗效果不满意的患者继续静脉滴注依前列醇(epoprostenal)会有反应。实际上大多数这类患者已用这种方法治疗多年或者已用连续静注依前列醇(epoprostenal)等待脏器移植。在这个进展中，心肺及后来的肺移植，虽然脏器供者有限，仍不断增多。最近，口服内皮受体阻断药已经显示出疗效，可能有利于许多严重、极痛苦的患者可以避免前列腺素类Prostanaid治疗的需要。

因为有了这些进展，原发性肺动脉高压患者有了多种治疗可供选择，口服钙通道阻滞药，口服内皮素受体拮抗药至连续静脉滴注(proslacyslin)依前列醇到肺移植。然而任何一种都有合并症。口服钙通道阻滞药普通常需大剂量，常常发生不需要的副作用，内皮素受体拮抗药可引起肝脏损害。连续静脉滴注前列环素有需安置一根永久性静脉导管带来的危险。肺移植是慢性肺心病合并右心衰患者较好的选择，但它需要长期用免疫抑制药，可能带来感染的危险。尽管，每一种治疗方案都具有局限性，总体说来这些治疗方案的每一步都会使原发性肺动脉高压患者的生活质量得到改善。此外，也在积极寻找能替代现在仍需静脉滴注的前列腺素制剂。近来，世界许多地方已经应用或正在研究可供皮下注射及雾化吸入的前列腺素类似物。另一种新的治疗方法是延续很长的非固定的一氧化氮(NO)可供吸入。

1. *血管扩张药* 多少年来各种不同的制剂曾经作为肺血管扩张药来试用。它们包括α肾上腺素能受体阻滞药，β肾上腺素能受体激活制剂，二氮嗪，肼屈嗪，硝酸盐类以及血管紧张素转换酶抑制药。一般来说，这些制剂没有经受住了时间的考验。经验说明，任何肺血管扩张，即使是小剂量，都会发生不良反应。四类制剂中，其中某些有抗增殖作用计扩张血管性质，继续寄予期望，然而钙通道阻滞药，前列腺素及其类似物，内皮素受体抑制药没有或根本没有增强剂。

2. *阻断钙传导的药物* 钙通道阻滞药的名称包括一组结果、药理学及电生理性质不同的制剂。在这类制剂中。目前最为临床关注有明显肺血管扩张作用的是硝苯地平，地尔硫䓬，以及氨氯地平。当然硝苯地平最盛行。

(1)硝苯地平：这种用药的说明并没有列入药物应用指南中。硝苯地平是一种合成药，它与其他血管活性或心脏张力药物无关。虽然它有明显的直接负性肌力作用，但由于它有反射性的心脏交感刺激作用，故临床上其作用并不明显，也不会引起心律失常。它广泛用于那些在血流动力学监护下短效药物试验出现急性血管活性反应的患者，缓释性制剂已经用于临床，通常以不引起体循环反应，如低血压、头痛、眩晕及脸红等为准，可以用至最大负荷量。然而应用较大剂量时，必须特别小心，因为副作用可以突然发生且危及生命。有一组64例原发肺动脉高压患者用大剂量钙通道阻滞药治疗的报告，17例患者有良好效果，存活5年以上，其中用硝苯地平的13例，用地尔硫䓬的4例。

在某些有经验的中心，应用下列3种制剂中的1种或数种进行急性血管活性试验替代了口服钙通道阻滞药的临床试验：①吸入一氧化氮，为5～10min吸入浓度(10～40)×10^{-6}；②依前列醇(PGI_2，epoprostenol，Flolan)静脉滴注，起始剂量为1～2ng/(kg·min)，随后每15min增加2ng/(kg·min)至最大剂量为12ng/(kg·min)或出现不良反应。③腺苷，50～200ng/(kg·min)。若患者肺动脉压下降而血压维持试验前而不变，肺血管阻力(PVR)降低[一般在5～6mmHg/(L·min)以下]而心排血量不变或增加，才是考虑口服钙通道拮抗药长期治疗的对象。

(2)依前列醇及其模拟物：依前列醇(前列腺素，前列素，PGI_2)是花生四烯酸的代谢产物。它及其模拟物仍为治疗各种肺动脉高压的大家所重视的药物。肺内皮细胞促使依前列醇进入血流，在血流中缩短生物半衰竭期(2～3min)。原则上，依前列醇治疗原发性肺动脉高压的主要原因在于：①它是一种肺血管扩张药；②它抑制血小板聚集；③抑制血管平滑肌细胞的增殖。不幸地是需要一个可携带的泵建立静脉通道不断地输入。最近报道一种稳定的前列环素类似物，雾化吸入依洛前列素(iloprost)制剂已短期随机临床试验获得成功，并用以长期治疗。

(3)内皮素受体拮抗药：内皮素是有一种强有力的促细胞分裂药(mitogen)及血管收缩药，它是由增生的肺动脉内皮细胞过量产生的。原发性肺动脉高压患者血循环中的内皮素含量增加，且其增高的成度与存活率密切相关。波生坦(Bosentan，Tracleer)是一种口服双重活性内皮细胞血管紧张素受体拮抗药，已证明可改善肺动脉高压患者的血流动力学及运动耐力，推迟临床恶化的时间。虽然此药物很容易耐受，但仍有约5%的患者会引起明显的肝功能受损，所以必须每月进行肝功能测定。

(4)一氧化氮：一氧化氮是内皮细胞通过一氧化氮合成酶的作用由L-胍氨基戊酸的一种胍啶

氮(guanidine nitiogens)合成的。它给予一种来自内皮的舒缓因子,降低肺循环的初始张力。另一些血管扩张药的优点是选择性松弛肺血管而不影响体动脉压。现在它正在被用于各种不同肺动脉压高压的病例的血管活性试验,也已经用于新生儿持续肺动脉高压综合征的肺动脉高压。

通过抑制其分解代谢而促进一氧化氮活性的制剂,如磷酸二酯酶抑制药(PDE5)、西地那非(Sildenalil,Viggra)可能构成了一种新的治疗方法,并正在研究中。

(5)抗凝血治疗:自1984年,Fuster等报告给原发性肺动脉高压患者低剂量华法林抗凝治疗,能改善且长期预后以后,抗凝治疗已经列入对原发性肺动脉高压患者的治疗方案,支持这一疗法的是尸检时发现患者有很高的肺小动脉和小动脉内死前血栓发生率。此外,非随机地将对钙通道阻滞药治疗分成有与无反应组,给华法林治疗组的平均存活率明显高于无华法林组。抗凝治疗的目的是使凝血时间达到和维持在正常的国际比值(INR)。

3. 心房间隔造口术 对有严重右心室压力增高及容量过度负荷,经各种内科治疗无效者可行叶片-球囊心房间隔造口术,其目的是减轻过度负荷的右心压力,改善充盈不足的左心室的排血量。改善运动耐力及严重右心功能不全的表现,如晕厥及腹水等。由于建立了心房间隔的交通,使之静脉血氧混合性增高,以期减轻恶化的低氧血症。所建立的心房间隔间开口的大小必须小心监测计算以达到最理想的体循环氧的输出与减轻右心充盈压之间的平衡而没有过度充盈无依附的左心室或产生过度的静脉血氧混合。

4. 肺移植 仅有1/4的原发性肺动脉高压患者及少数其他类型的肺动脉高压患者对长期口服血管扩张药有效。其余的65%~75%患者持续静脉用依前列醇以保持临床表现的改善。肺动脉高压继续发展或危及右心室衰竭时,医生和患者都会感到除了肺移植很少有理想的疗法可用。目前肺移植仅在某些特殊的医疗中心才能做,且几乎无例外地因缺乏供者而遇到困难,导致长期延迟手术。心肺移植已经大多数被单肺或双肺移植所替代,通常血流动力学的改善极为显著。但给原发性肺动脉高压患者行肺移植,不但要考虑手术的危险性,应想到手术后终身的免疫抑制药治疗可能并发的感染。排异现象,显著地闭塞性细支气管炎,是限制延长生命的主要因素。肺移植后中期存活时间约为3年。

(十)预后

确诊为原发性肺动脉高压(PPH)患者,除非内科或手术治疗成功地减低了肺血管阻力,不然,预后都不良。虽然出现症状后常在数年内死亡,可也有长期存活的病例。虽然突然死亡占全部原发性肺动脉高压相关死亡总数的10%~15%,其预后主要决定于肺动脉高压及右心功能不全的严重程度。

六、肺静脉阻塞性疾病与肺毛细血管瘤

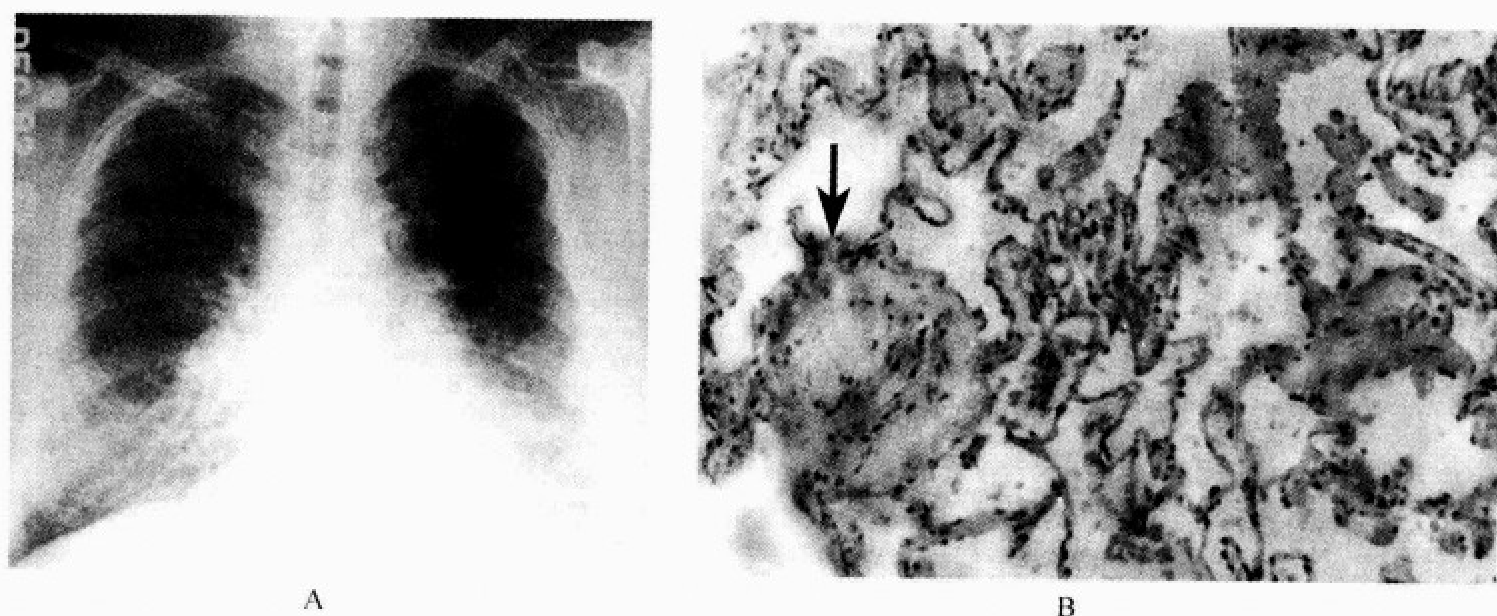
肺静脉阻塞性疾病与肺毛细血管瘤是各种难以解释的肺动脉高压中罕见的疾病。常常认为患者有原发性肺动脉高压,一直到变化无常的肺前毛细血管病表现的出现,如肺充血及水肿或严重低氧血症,才可能注意到远端的细小动脉血管床疾病。肺静脉阻塞性疾病(POVD)的发病机制尚不清楚,但疾病可能以小的肺静脉及小静脉内的炎症-血栓过程开始,以静脉及小静脉腔的纤维性阻塞告终。可能作为一种继发性表现,远端肺动脉树也发生阻塞性病变。通常这种病变呈增生性(反应性),而非炎症性质。动脉静脉交通血管床通常是正常的。肺静脉阻塞性病变归咎于肺对血管损害的炎性反应,随后血栓形成及瘢痕化。基本的病因是病毒性疾病,化学性疗法,中毒,自身免疫性疾病及纵隔纤维化。

肺静脉阻塞性疾病与肺毛细血管瘤病都有家族性,当肺动脉高压怀疑源于远端的肺毛细血管床,二尖瓣疾病,心肌功能不全或左心房黏液瘤时,很可能不是肺静脉阻塞性疾病。

(一)临床表现

患者多为儿童与年轻人,但年龄范围从婴儿至48岁。当患者出现肺充血及水肿而心脏二尖瓣及左心室均正常时临床则应怀疑此病。

重要征象为用力后气短乏力,伴有肺动脉高压,X线检查提示肺静脉病而不是肺动脉病,有毛细血管后的肺动脉高压证据而左侧心脏并未受累(图62-6A)。胸膜积液很常见。有发绀、晕厥,咯血,以及杵状指等不同的表现。由于通过异常毛



A　　　　B

图 62-6　经开胸肺活检证实的肺静脉阻塞性疾病

A. 胸部 X 线片，两肺基底部间质水肿。B. 肺活检。除了阻塞性肺静脉疾病外，肺小动脉（箭头所指）显示内膜增生及中层肥厚

细血管网的肺内分流，中至重度的低氧血症是肺毛细胞瘤病的一个标志。极少数患者可能发生体循环栓塞症。

（二）血流动力学

心导管检查表明，肺静脉阻塞性疾病（POVD）患者肺动脉压增高，而肺动脉楔入压及左心室舒张末期压正常。楔压一直偏低归咎于渠道断面及肺毛细血管与肺静脉和支气管静脉通道之间的高阻力通道，栓子中断导管堵塞远端地区所有流量来源。肺静脉阻塞性疾病患者用依前列醇治疗时，面对血管阻塞的下游，导致肺血管血流增加而发生急性肺水肿，当出现这种反应时，可明确诊断为肺静脉阻塞性疾病。肺毛细血管瘤病患者应用依前列醇时，可使低氧血症恶化，原因是经低阻力的毛细血管网的分流增多。

（三）病理学

解剖显示双肺均侵犯，肺呈充血、水肿及局部纤维化，且可能很广泛。肺静脉病变可能在某些区域比另一些区域更明显。虽然肺小动脉及肺小静脉都受累，可病变是有区别的（图 62-6B）。最显著的是肺静脉和小静脉形态学的变化，由于内膜的增殖和纤维化，使之管腔变窄或阻塞，多达95％的静脉和小静脉可能受影响，但完全阻塞是少见。支气管静脉与支气管肺动脉的吻合参与这种阻塞的过程。肺动脉壁肥厚可能很明显。各种不同程度的肺静脉病变都可能同时有毛细血管瘤病。肺动脉内血栓很常见。

（四）治疗

因为病变通常是不可恢复的，故内科治疗已无希望。虽然多数有经验的临床医生认为口服血管扩张药或静脉滴注依前列醇对肺静脉病变及毛细血管瘤病都属禁忌，可偶尔也有个别效果较好的病例报告。一旦确诊后，存活的时间从婴儿的几周至成年人的数年，最长的为 7 年。治疗的选择可能只是肺移植。

参考文献（略）

见本书所附光盘

第63章 肺 栓 塞

Nils Kucher / Victor F. Tapson

（林静娜 译 孙静平 杨兴生 校）

一、静脉血栓栓塞的危险因素和发病机制 / 1486
(一)获得性危险因素 / 1486
(二)遗传性危险因素 / 1488
二、急性肺栓塞的病理生理 / 1488
(一)气体交换异常 / 1488
(二)血流动力学改变 / 1488
三、深部静脉血栓形成和肺栓塞的诊断 / 1488
(一)病史与体格检查 / 1489
(二)鉴别诊断 / 1489
(三)肺栓塞的非影像学检查 / 1489
(四)肺栓塞的影像学检查 / 1490
(五)深部静脉血栓栓塞的影像学检查 / 1494
四、诊断策略 / 1495
(一)怀疑肺栓塞合并休克的患者 / 1495
(二)可疑肺栓塞而无休克的患者 / 1495
五、静脉血栓栓塞的预防 / 1496
(一)背景 / 1496
(二)药物治疗的患者 / 1496
(三)手术治疗的患者 / 1497
(四)其他高危患者 / 1497
六、处理 / 1497
(一)危险性的分层 / 1497
(二)抗凝 / 1500
(三)下腔静脉滤器置入术 / 1504
(四)溶栓治疗 / 1504
(五)经导管碎栓术和栓子切除术 / 1506
(六)手术栓子切除术 / 1507
(七)支持疗法 / 1507
七、慢性血栓栓塞性肺动脉高压 / 1507

在美国，每年大约有10万人死于急性肺栓塞(pulmonary embolism，PE)，另有10万人因其他疾病死亡的病例中，肺栓塞是这些患者死亡的主要原因。在未经选择的急性肺栓塞患者中，3个月的死亡率高达15%。事实上，还有许多死于肺栓塞的患者，生前未能诊断。解剖学研究已经反复证明，肺栓塞的高死亡率是肯定的，但未被充分认知。尽管拥有先进的影像学检查诊断和治疗技术，但是肺栓塞的诊断率仍很低，预防性治疗的应用也明显不足。

深部静脉栓塞(deep venous thrombosis，DVT)和肺栓塞都具有较高的复发率。治疗上最重要的突破是对特发性静脉血栓栓塞(venous thromboembolism，VTE)的患者，进行长期、低强度的华法林抗凝治疗，预防了复发。治疗的第二个突破为，对血流动力学稳定但有右心功能障碍的肺栓塞患者，如果没有较高的出血性危险，应给予溶栓治疗。仔细评价肺栓塞患者的危险性对选择合适的治疗方法极为重要。除了以前的病史和体格检查外，目前对急性肺栓塞的危险分层还包括，超声心动图和心脏生物标志物如肌钙蛋白和脑尿钠肽的检查。

应用肝素抗凝，作为华法林治疗的“桥梁”，仍是肺栓塞的标准治疗。近年来，抗凝药物谱已经

扩大。低分子量肝素(low-molecular heparins,LMWH)不但可以治疗,而且对于预防静脉血栓栓塞,特别是住院的患者,既有效又安全。Fondaparinux,一种新的戊糖,于固定小剂量时可有效的预防 整形外科的手术后血栓栓塞。Ximelagatran,一种新的口服血栓抑制药,无需调节剂量及进行系列的血液监测,至少同华法林一样的安全有效。

一、静脉血栓栓塞的危险因素和发病机制

1856年,Virchow提出了导致血管内凝血的三因素,即血液郁滞、血管壁损伤以及高凝状态。这些过程构成了深部静脉栓塞的危险因素(表63-1)。由于最严重的肺栓塞的栓子多来源于下肢,因此对下肢的静脉已有广泛的研究。虽然沿静脉壁的任何部位均可形成血栓,但还以静脉瓣处最为多见。腓静脉是最常见的血栓形成的部位,血凝块不断扩大直至栓子形成。最终,血栓扩大而充满整个血管,同时向前后两端扩展。如果没有发生栓塞,血栓可通过3种机制部分或全部的溶解:再通、机化和溶解。反复疼痛及肿胀的慢性血栓性静脉炎可使肢体能力丧失。静脉血栓往往有1种以上的危险因素存在,了解这些危险因素可以为预防和临床疑诊的患者提供理论依据。

表63-1 静脉血栓栓塞的危险因素

获得性因素	脑血管意外
年龄>40岁	恶性肿瘤
以前有静脉血栓栓塞史	严重的血小板增多症
以前有大手术史	阵发性夜间血红蛋白尿
创伤	抗碱磷酶抗体综合征(包括狼疮抗凝)
髋关节骨折	**遗传性因素**
不活动/瘫痪	抗凝血酶Ⅲ缺乏
静脉郁滞	因子Ⅴ Leiden(激活的蛋白C抵抗)
静脉曲张	凝血酶原基因(G20210A)缺陷
充血性心力衰竭	蛋白C缺乏
心肌梗死	蛋白S缺乏
肥胖	纤维蛋白原无力症
妊娠/产后期	纤维蛋白溶酶原紊乱
口服避孕药	高同型半胱氨酸血症

(一)获得性危险因素

伴发疾病增加静脉栓塞的危险。在深部静脉栓塞FREE的前瞻性研究中,5 451名患者经超声证实为深部静脉血栓栓塞,最常见的伴发疾病为高血压(50%);3个月内有手术史(38%);30d内活动减少者(34%);癌症(32%)以及肥胖(27%)。

急性瘫痪使深部静脉栓塞的危险明显增加(尤其瘫痪的肢体),特别是瘫痪发生的前2周最为危险。长时间的驾驶或乘飞机旅行是静脉血栓栓塞的危险因素。乘飞机旅行罹患急性肺栓塞的比率与飞行的距离相关,5 000km以上的飞行,使肺栓塞的危险性明显增加。

近年来的研究显示,肥胖也是静脉血栓栓塞的危险因素,特别是美国,肥胖是影响健康的大问题,因此需对肥胖进行深入的研究。护士健康研究揭示了妇女肺栓塞的危险因素,研究发现身体重量指数≥29kg/m²是肺栓塞的独立危险因素。Framingham研究已经确认肥胖,特别在妇女当中,是肺栓塞的危险因素之一。肥胖除了增加静脉淤滞外,还可造成某些血浆凝血因子如凝血酶原、因子Ⅶ和纤溶酶原激活物抑制剂-1水平的升高;加之,由于脂质过氧化反应使血小板激活,从而增加了静脉血栓栓塞的危险。

年龄的增长使肺栓塞患者的死亡率增加。对老年患者,在死亡前一般很少怀疑为肺栓塞所致。

以前有静脉血栓栓塞史者，预示着栓塞复发的危险性增加。有静脉血栓栓塞史患者进行手术，如未接受预防性治疗，50%以上可发生手术后深部静脉栓塞。手术本身也明显增加栓塞的危险。没有其他危险因素的患者，如未给予药物及物理性的预防措施，手术后发生深部静脉栓塞的危险约为20%。术前或术后立即给予预防性抗凝可防止术中及术后早期血栓的形成。全髋关节和全膝关节置换术的患者，如果未予预防，则50%以上患者可发生深部静脉栓塞。矫形外科手术的综合研究提示，应增加低分子肝素的应用。脊柱手术、盆腔手术和神经外科手术患者，发生深部静脉栓塞的危险非常高。

创伤，特别是下肢和盆腔的创伤更增加了深部静脉栓塞的危险。下肢骨折的患者，在尸检时60%有肺栓塞；死于髋关节骨折的患者，50%为肺栓塞所致。创伤后静脉血栓栓塞的发生率随时间而增加。尸体解剖证实，创伤后存活不足24h者，尸检证实肺栓塞发生率为3.3%；而存活7d的患者增至5.5%；存活时间更长者，肺栓塞发生率为18.6%。

由于起搏器、埋藏式除颤器的应用及中心静脉导管长期置留的增加，上肢深部静脉栓塞变得颇为重要。静脉导管损伤静脉，也可作为血栓形成的潜在病灶。症状性肺栓塞可以起源于上肢的栓子，但较下肢深部静脉栓塞的栓子少见。上肢深部静脉栓塞使上腔静脉综合征和血管通路丧失的危险性增加。上肢(腋下-锁骨下动脉)血栓栓塞也可发生于Paget-Schroette描述的劳力诱导综合征。

流行病学和尸检资料研究表明，心脏病患者有发生静脉血栓栓塞的倾向。未给予抗凝的急性心肌梗死患者与发生深部静脉栓塞具有明显的相关性，但近年来的治疗方法已给患者带来益处。大样本、安慰剂对照的急性心肌梗死试验提示，应用溶栓治疗已降低了静脉血栓栓塞的发生率。

癌症可明显增加静脉血栓栓塞的危险，虽然癌症造成血栓栓塞的确切机制还不清楚。内源性肿瘤前凝血质活性和外源性因子，如化疗药物及置留的导管等很多机制都可造成凝血过程。由于癌症患者比较衰弱以及活动减少而发生静脉郁滞，增加了栓塞的可能。来自PIOPED的研究资料发现，399名肺栓塞的患者中，73(18.3%)名患有癌症。胰腺、肺、胃肠道、泌尿生殖道和乳腺的恶性肿瘤发生深部静脉和肺栓塞的危险性非常高。大约一半的癌症患者以及90%的转移性肿瘤患者，有一至多项凝血指标表现异常。最为常见的异常包括凝血因子(纤维蛋白原和因子Ⅴ、Ⅷ、Ⅸ、和Ⅺ)水平升高、纤维蛋白原和纤维蛋白降解产物以及血小板增多症。大多数肿瘤细胞可产生组织因子和促凝血物质。组织因子为一种重要的凝血因子，可促进纤维蛋白在肿瘤原位及多数分离的肿瘤细胞内聚集和表达。组织因子的肿瘤细胞表达也促进了转移的播散。一种癌症的前凝血质是一种半胱氨酸蛋白酶，可激活因子Ⅹ。黏蛋白，为某些肿瘤细胞产生的糖蛋白，含有部分涎液酸的成分，可以将因子Ⅹ分裂为Ⅹa。很多肿瘤细胞都可分泌纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)，抑制血纤维蛋白溶酶的产生，促使易栓塞状态的发生及肿瘤转移的播散。肿瘤细胞的其他前凝血特性包括细胞活素的表达，如IL-1β和肿瘤坏死因子α(TNF-α)，反之，这些物质又可调节前凝血质的表达以及调节肿瘤细胞、血小板、白细胞和内皮细胞间的相互作用。凝血酶、某些细胞活素、生长因子如血管内皮生长因子(Vasculac endothelial growth factor，VEGF)可以刺激内皮细胞合成组织因子，进一步增强前凝血质表面的作用，导致纤维蛋白沉积于血管壁。激活的蛋白C抑制剂可造成血栓前状态，而且还可抑制纤维蛋白溶解及蛋白C的抗凝血旁路。

化疗造成的中性粒细胞减少和败血症，常使患者住院及卧床休息，进一步增加了静脉血栓栓塞的危险。临床和实验研究已证明，注射各种化疗药物后出现凝血因子水平的变化、抗凝和纤溶活性受到抑制以及对内皮细胞的直接损伤。激素治疗，尤其是乳腺癌的辅助化疗药他莫西芬，也与血栓栓塞的危险增加有关，特别是与化疗药同时应用时。尽管积极探寻肿瘤导致血栓栓塞的原因，但还没有令人信服的证据证明，导致明显的特发性深部静脉栓塞的原因。

在40岁以下的妇女，获得性血栓栓塞性疾病最常见于妊娠和产后期。这些妇女中，静脉血栓栓塞的发生率要比同龄的未用避孕药的妇女多5倍。尽管深部静脉血栓在妊娠的前3个月和产后

往往比分娩前更常见，但是整个妊娠期都具有相当的危险性。剖宫产术可进一步增加深部静脉栓塞的危险。口服避孕药与静脉血栓栓塞的发生有关，第三代避孕药(含有去氧孕烯或孕二烯酮的药物，为孕激素的成分)能抵抗活化的蛋白C，使静脉血栓栓塞的危险性增加1倍。评价激素替代治疗的临床试验结果提示，于45～64岁用此方法治疗的妇女中，静脉血栓栓塞的发生率增加。每年，每10万例接受激素替代治疗的妇女中有16.5例发生静脉血栓栓塞。激素替代治疗的第一年，发生静脉血栓栓塞的危险性最高。这不能确定以前曾用过激素替代治疗者，是否有增加栓塞的危险。虽然这种治疗对患者有益，但是医生给予患者激素替代治疗前，应考虑静脉血栓栓塞的潜在危险。

(二)遗传性危险因素

遗传性血栓形成倾向可造成不同程度的静脉血栓栓塞的危险。因子Ⅴ Leiden突变，单一的基础突变(在506位A替换G)，是一种常见的与活性蛋白C抵抗相关的遗传性多态现象。普通人群中，4%～6%表现为这种基因突变。有突变杂合子的男性，发生特发性深部静脉栓塞的相对危险性要比无突变者高3～7倍。这种基因突变也是发生习惯性流产的危险因素，可能由胎盘血栓形成所致。有因子Ⅴ Leiden的患者服用口服避孕药，发生静脉血栓栓塞的危险性高达10倍。

另一种不常见的血栓形成倾向为凝血酶原基因的3′末翻译区(在20210位由A代替G)突变。这种突变的等位基因可出现于2%～4%的普通人群中，并可引起凝血酶原水平升高。这种凝血酶原基因的缺陷，使深部静脉栓塞的危险因素增加2.7～3.8倍。同时具有因子Ⅴ Leiden和凝血酶原G20210A两种缺陷者，在第一次深部静脉血栓发生后，复发的危险性增加，是终生抗凝的对象。

同型半胱氨酸具有潜在的致血栓形成作用，包括血管内皮损伤、拮抗一氧化氮合成及抑制其功能的作用。同时具有高同型半胱氨酸血症的因子Ⅴ Leiden的患者，血栓栓塞危险性增加。热不稳定性亚甲基四氢叶酸还原酶基因变异不是血栓形成的独立相关因素，表明同型半胱氨酸在静脉血栓中的确切作用还不清楚。因此控制同型半胱氨酸代谢的遗传因素(酶的缺陷)，与影响同型半胱氨酸代谢的营养因素(叶酸、维生素B_6、维生素B_{12}缺乏)，两者间的相互作用以及与静脉血栓栓塞的关系还须做进一步的研究。

二、急性肺栓塞的病理生理

(一)气体交换异常

肺栓塞对氧合及血流动力学的影响依肺血管床阻塞的范围及原有的心肺疾患的严重程度而定。低氧血症发生于多数肺栓塞患者，可由多种机制造成。没有原发的心肺疾患者，肺组织低通气/灌注比率，以及由于肺膨胀不全而出现的灌注分流成为低氧血症的主要机制。低氧血症使交感神经张力增加、全身血管收缩，如果没有明显的原发心肺病理性变化，至少在开始阶段，可增加静脉回流及心脏每搏量。

(二)血流动力学改变

肺栓塞导致的肺血管阻力增加，取决于血凝块的大小和栓塞导致的血流动力学改变。肺动脉压力的增加使右心室的切应力增加。肺动脉阻塞的程度及有无心脏病基础，是右心功能不全是否发生的决定性因素。当栓子阻塞程度接近75%时，右心室收缩压必须维持6.7kPa(50mmHg)以上，肺动脉平均压>5.3kPa(40mmHg)才能维持心排血量。尽管肥厚的右心室(其他方面都正常的患者)理论上能够达到这样高的压力，但是对正常的右心室而言则达不到，并会发生功能障碍。右心室扩张及功能障碍的结果使右心排血量快速下降，导致左心室充盈降低。由于室间隔向左心室侧移位，造成左心室膨胀性进一步受损。结果使收缩期心排血量和压力下降，通过以下两种机制，导致心肌缺血和微小梗死的发生：①功能减退的右心室对氧的需求增加；②收缩期心排血量下降，使冠状动脉灌注降低。由于右心室壁的张力升高，使右冠状动脉的血流灌注进一步减少。心源性休克进一步加重，有时于心搏骤停前，可见到无搏动的心电活动。

右心衰竭常发生在有冠心病病史的肺栓塞患者。

三、深部静脉血栓形成和肺栓塞的诊断

静脉血栓栓塞代表了一类疾病谱。多数临床严重的肺栓塞都起源于下肢深部静脉栓塞，继而

栓塞肺部。患者有深部静脉栓塞或肺栓塞表现，或二者兼有。目前，诊断步骤包括临床上预测其可能性、D-二聚体检验、胸部 CT、静脉超声和肺动脉造影。数十年来，通气/灌注扫描是怀疑有肺栓塞患者的诊断基石。下肢超声检查是最常用的下肢检查方法，在多数医疗机构胸部对比增强计算机扫描（CT）已经逐渐代替了通气/灌注扫描检查。

（一）病史与体格检查

根据病史和体格检查诊断深部静脉血栓形成和肺栓塞，既不敏感也缺乏特异性。下肢深部静脉血栓形成的患者可能没有症状，或有红斑、局部温热、疼痛、肿胀和（或）触痛。这些发现对于深部静脉血栓形成的诊断没有特异性，但提示应行进一步的评价。

当患者出现不能解释的呼吸困难时，必须考虑肺栓塞的可能。肋膜炎的胸痛和咯血为肺栓塞患者常有的症状。肺栓塞有时可引起咳嗽，但多数是伴发支气管炎或肺炎所致。患者可有焦虑和眩晕，它也可能由其他原因导致的低氧血症或低血压所致。严重的呼吸困难和晕厥是病情严重的表现，提示存在巨大的而威胁生命的肺栓塞。

呼吸急促和心动过速是肺栓塞最常见的症状，但缺乏特异性。胸膜摩擦音或第二心音增强提示肺栓塞的可能，但也可由其他疾病引起。某些患者有三尖瓣反流的收缩期杂音。收缩压降低伴有颈静脉怒张为右心功能不全的征象。

临床预测的评估，有助于对怀疑为肺栓塞患者作出准确的诊断。Wells 及其合作者建立了快速床旁七项评价法，用以估计肺栓塞检查前的临床评估。以下的临床数值用于计算积分：深部静脉血栓形成的症状或体征（3 分）；肺栓塞可能性大于其他的诊断（3 分）；心率＞100/min（1.5 分）；四周内曾制动或曾行手术（1.5 分）；深部静脉血栓形成或肺栓塞史（1.5 分）；咯血（1.0 分）；活动性癌症（1.0 分）。积分≤4.0 不太可能是肺栓塞。半数 Wells 积分≤4.0 的可疑肺栓塞患者被准确归类为“肺栓塞阴性”。

（二）鉴别诊断

肺栓塞可与多种疾病相似，最常见的鉴别诊断为慢性肺疾患、哮喘、充血性心力衰竭、肺炎、急性心肌梗死、主动脉夹层、原发性肺动脉高压、慢性血栓栓塞性肺动脉高压、心包炎、肿瘤、气胸、肋软骨炎、骨骼肌疼痛以及焦虑状态。

（三）肺栓塞的非影像学检查

1. D-二聚体　血浆 D-二聚体是一种特殊的交叉结合的纤维蛋白衍生物。检测循环血浆中的 D-二聚体，已成为对急性静脉血栓栓塞的诊断性检查进行综合评估的一部分。普通的酶联免疫吸附试验（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）对除外肺栓塞和深部静脉血栓形成诊断的敏感性较高。D-二聚体水平低于 500μg/L，对静脉血栓栓塞的敏感性和阴性预测值均≥98%。另一项前瞻性研究显示，79 名经通气灌注扫描检查，肺栓塞可能性高的患者，96%D-二聚体水平升高。因此，交叉结合纤维蛋白降解产物水平升高是一种间接的、提示血管内血栓发生自发性纤维蛋白溶解的标志。然而，D-二聚体水平的升高并不是肺栓塞的特异表现，也可见于多种疾病，如感染、癌症、心肌梗死、手术后以及妊娠 6 个月及 9 个月时。

临床上对 D-二聚体与诊断静脉血栓栓塞的其他诊断方法的结果进行比较研究时，可发现实验方法不同，患者个体的差异，对静脉血栓栓塞的诊断标准不一致，以上原因造成结果明显的不同。D-二聚体的检测方法在不断的增加，包括床旁快速检测。应用一种厂商的 D-二聚体测定方法所获的临床分析结果，不能用来推断应用另一厂商的测定方法所检测的结果，在所有的检验方法中，还没有一种最优的检测方法。ELISA 检验敏感，但不能做快速检测。应用乳胶试验虽然快速，但还未证明结果足够敏感。免疫透射比浊技术是一种快速、定量的方法，应用抗体包裹的乳胶颗粒，已经用于检测识别 D-二聚体的抗原决定基。

近来显示，应用 D-二聚体/纤维蛋白原（D/F）比值预测肺栓塞时，ELISA 检测 D-二聚体（μg/L）的特异性增高。在大多数有类似肺栓塞症状和征象的患者中，用 Clauss 方法（g/L）检测到功能性纤维蛋白原增高。肺栓塞时随着肺动脉阻塞比率的增加，纤维蛋白原水平降低。在以往的研究中，D-二聚体/纤维蛋白原比值＞1 000 时，对肺栓塞诊断的特异性较高。

2. 动脉血气分析　急性肺栓塞时，低氧血症常见。有些患者，特别是年轻、没有心肺疾患的

患者中，动脉血氧分压可能正常。对住院的肺栓塞患者的回顾性研究显示，年龄＜40岁的患者，动脉血氧分压＞10.7kPa(80mmHg)者为29%；年龄＞40岁组则为3%。所有患者的肺泡-动脉(A-a)氧压差均增加。随着，肺栓塞患者，年龄的增加氧分压(吸入室内空气)更低。在PIOPED(肺栓塞诊断的前瞻性研究)研究中，对一组无心肺疾患病史，怀疑为肺栓塞患者的动脉血氧分压和肺泡-动脉氧压差进行了比较。结果显示，还不能根据这两项检测的数值来区分患者有否肺栓塞。88名肺栓塞患者中，有76名(86%)的肺泡-动脉氧压差增加2.7kPa(20mmHg)以上。动脉血氧分压正常也不能除外急性肺栓塞的诊断，尽管肺泡-动脉氧压差通常应是升高的，但对没有心肺疾患病史的患者，肺泡-动脉氧压差也可以正常。应遵循的一项重要原则为，当出现不能解释的低氧血症，特别是有深部静脉血栓形成的危险因素存在时，提示有肺栓塞的可能。

3. 心电图　大约20%的肺栓塞患者心电图没有改变。当肺栓塞合并其他疾病，如心肌梗死时，心电图可用于明确心肌梗死的诊断，但仍不能根据心电图诊断或除外肺栓塞。当肺栓塞可能与其他疾病共存时，一定要仔细考虑。急性肺栓塞的心电图通常无特异性改变，包括T波变化、ST段异常、不完全或完全性右束支传导阻滞、肢体导联电轴右偏、胸前导联QRS向量顺钟向转位。这些改变可能是右心室扩张所致。1935年，McGinn和White对7名继发于急性肺栓塞的急性肺心病患者心电图进行了研究，描述了$S_1Q_3T_3$型的"典型"改变，而后证明有10%的肺栓塞患者出现此种改变。在尿激酶治疗肺动脉栓塞的临床研究(Urokinase Pulmonary Embolism Trial，UPET)中，既往无心肺病变且诊断明确的肺栓塞患者，87%出现心电图异常，这些发现对肺栓塞并无特异性。在这项临床研究中，26%的大面积或次大面积肺栓塞及32%的单纯大面积肺栓塞患者，证实有急性肺心病的临床表现，如$S_1Q_3T_3$型、右束支传导阻滞、肺性P波或电轴右偏。PIOPED研究证明，肺栓塞的特异性心电图变化的发生率较低。

尽管心电图不能准确诊断肺栓塞，但有助于预测肺栓塞患者不良的预后。近来显示，V_2或V_3导联T波倒置是巨大肺栓塞的最常见的ECG征象。另一项关于肺栓塞的研究中，假性梗死型(V_1呈Qr)(图63-1)及V_2导联T波倒置与右心室功能不全密切相关，是临床预后不良的独立预测因素。

(四)肺栓塞的影像学检查

1. 胸部放射线检查　大多数肺栓塞患者的胸部X线表现不正常，但无特异性。可表现为肺膨胀不全、肺浸润、胸腔积液或半侧横膈轻度升高。X线胸片显示肺梗死(Hampton's驼峰)或肺血管分布减少(Westermark's征)的典型表现虽具有提示意义，但并不常见。即使胸部X线检查正常，而患者有明显的呼吸困难和低氧血症，没有支气管哮喘或心脏解剖学分流的证据，仍高度提示为肺栓塞。多数情况下，胸部X线不能用于确诊或除外肺栓塞。尽管除外其他的肺部病变，如肺炎、充血性心衰、气胸或肋骨骨折(这些可引起与急性肺栓塞相似的症状)非常重要，但应注意肺栓塞常与其他肺部疾患同时存在。

2. 电子计算机X线断层摄影　胸部对比-增强电子计算机X线断层摄影(CT)，已成为临床上对可疑急性肺栓塞患者最实用的影像检查技术。

第一代CT扫描仪对段肺动脉的分辨率较差，对亚段的血凝块的敏感性很差。但可预测3个月以上的良性临床过程。

第二代扫描仪在患者连续移动的同时，扫描仪通过持续旋转架和探测系统做连续的扫描，获得螺旋投影的数据。连续容量采集可于一次呼吸中完成，对危重患者能快速扫描，易于获取图像。

最新一代的多排CT扫描仪(图63-2及图63-3)，屏气10s以内，可以获得分辨率为1mm或0.5mm的整个胸部图像。

早期用于临床的胸部CT的局限性为对中叶和舌叶水平方向血管的显影较差，这是由于平均容量所致。上叶和下叶周围区域的扫描可能不完全，肺段间的淋巴结表现可能出现假阳性结果。冠状面、矢状面或非垂直的多平面重建，有助于鉴别淋巴结和栓子。CT可显示主肺动脉、叶动脉或肺段动脉中的栓子，其敏感性和特异性＞90%。对于大的肺栓塞，检查结果极准确。但对于亚肺段栓子的检查，特异性和敏感性较低。第一代和第二代CT扫描仪对单纯亚肺段栓子的检出率大

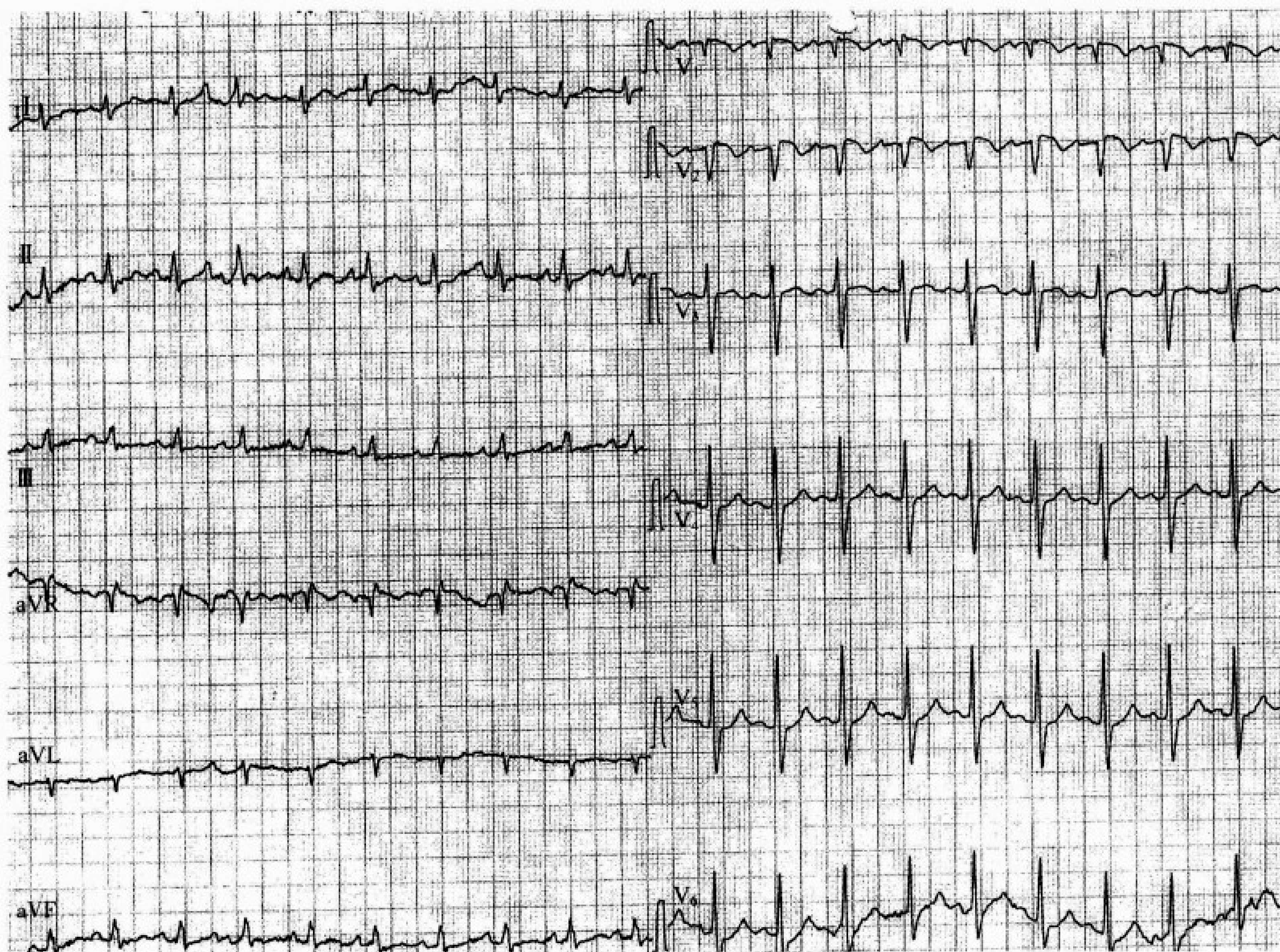


图 63-1 一名 54 岁男性，巨大肺栓塞和心源性休克患者的 12 导联心电图

具有右心室劳损的征象：窦性心动过速，心率 100/min；电轴右偏；S_{I} S_{II} S_{III}；胸前导联 QRS 向量顺钟向转位；V_1 呈 Qr；V_2 导联 T 波倒置

约为 6%和 30%。用 CT 诊断肺栓塞时，应当结合一系列诊断措施，包括预测肺栓塞的可能性、D-二聚体检测、通气/灌注扫描以及深部静脉的超声检查。另外做肺扫描时，可同时扫描下肢和骨盆，从而可整体评价患者静脉血栓栓塞的情况。

胸部 CT 检查的另一重要优点在于，可同时分辨非血管及血管的结构，如气道、胸膜异常的性质；淋巴结病、心脏及心包疾患。CT 扫描对急症的"急性胸痛综合征"快速做出其他疾病的诊断（主动脉夹层、肺炎，心脏压塞等）是非常重要的。肾功能不全患者静脉注射造影剂可促发肾功能衰竭。对于造影剂过敏的患者，应预先应用类固醇治疗。

3. *通气/灌注扫描* 多年以来，通气/灌注或肺扫描已经成为怀疑肺栓塞的关键性的诊断方法。实际上胸部 CT 扫描已经代替了肺扫描检查。越来越多的医院，只有当患者对放射性造影剂过敏，严重的肾功能不全或妊娠时，才应用肺扫描排除肺栓塞。

通气/灌注扫描对 70%怀疑肺栓塞的患者无诊断价值。正常和可能性高的扫描结果才能考虑诊断。灌注扫描正常，足以确定可除外肺栓塞的诊断，不需要做进一步的诊断性检查。X 线胸片正常而通气和灌注同时降低的区域，提示为其他情况，而不是肺栓塞。

在 PIOPED 研究中，应用肺扫描结合临床，对怀疑肺栓塞的患者可作出预估。肺栓塞患者肺扫描的结果可分为高、中或低可能性，但多数没有肺栓塞的患者也可有如此表现。尽管高可能性的扫描的特异性为 97%，但敏感性仅为 41%。有趣

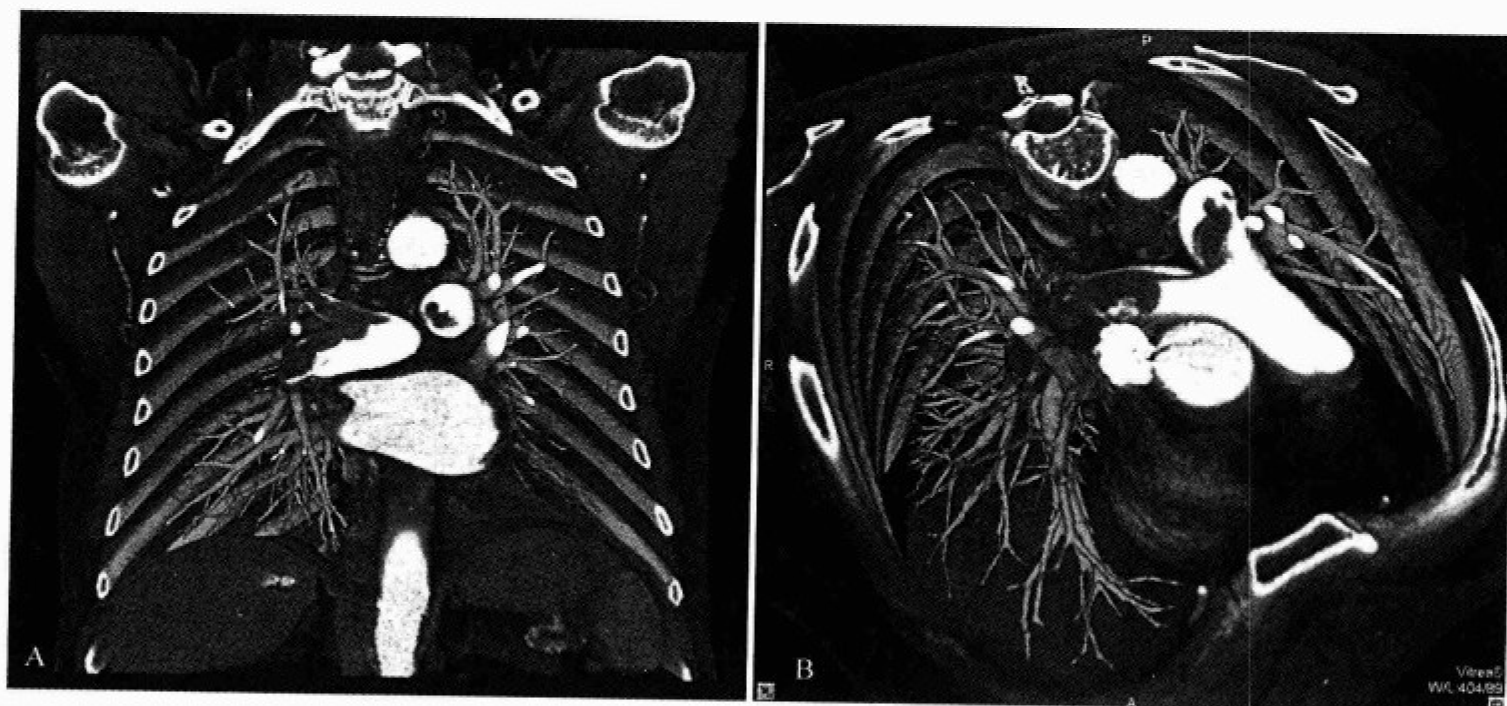


图 63-2 一例 72 岁男性，广泛、急性中心性肺动脉栓塞患者的对比增强 16 排电子计算机断层

结果显示"马鞍型栓子"(箭头所示)伸展至两侧中央肺动脉。彩色容量透视技术自前头位(1A)和前位(1B)直观显示血栓的位置和范围

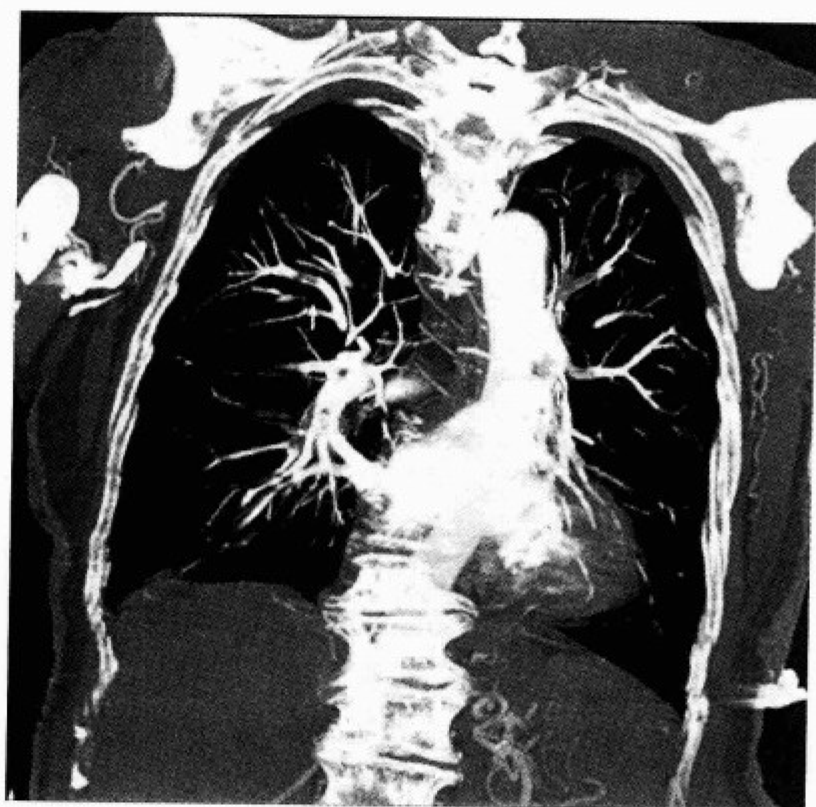


图 63-3 一位 63 岁男性患者，多节段肺动脉栓塞的对比增强 16 排计算机断层(冠状位重建)扫描(箭头所示)

检查还发现左上肺叶局限性病变，而后证明为小细胞肺癌

的是 33%扫描结果为中间可能性的患者及 12%低可能性扫描结果的患者，经肺动脉造影都确诊为肺栓塞。40%扫描为低可能性但临床高度怀疑肺栓塞的患者，经动脉造影证实为肺栓塞。当临床上高度怀疑肺栓塞可能性时，高可能性扫描结果对肺栓塞的阳性预测率为 96%。肺扫描不能诊断的患者，应进一步采用其他诊断肺栓塞的检查。

4. 肺动脉造影 标准造影剂的肺动脉造影是诊断肺栓塞的影像学检查的"金标准"。检查结果阴性且未予抗凝治疗的患者，继发静脉血栓栓塞的危险性低于 2%。肺动脉造影诊断肺栓塞的敏感性和特异性很高。由于胸部多排 CT 扫描与肺动脉造影一样准确，且非介入性方法，所以肺动脉造影近来已很少应用。

肺动脉造影对于较小(亚段)的栓子的诊断准确性较差。从 PIOPED 研究中，两名阅片者对判断有否栓子的一致性仅为 66%。在另一项选择性肺动脉造影的研究中，对主肺动脉、肺叶及节段的肺血管栓子判断的一致性很好，但对亚节段栓子的一致性仅为 13%。这类栓子显示不清，要依赖于原有心肺血管疾病史，同时发生的深部静脉栓塞的程度，以及深部静脉血栓栓塞的危险因素的存在与否，综合作出诊断。动脉造影对于大多数病例都是安全的，在 PIOPED 研究中，对 1 111 名怀疑肺栓塞患者的研究表明，与肺动脉造影相关的病死率为 0.5%，非致命性并发症为 1%。

技术：向肺动脉注射造影剂之前，记录到理想

的右心压力曲线很重要。如果主肺动脉的压力曲线呈"楔形",应怀疑有巨大的肺栓塞的可能。如果肺动脉收缩压超过 6.7kPa(50 mmHg),应注意鉴别是否存在慢性血栓栓塞性肺动脉高压。患者如有右心衰竭以及肺动脉压过高,造影剂应减少剂量。

猪尾导管能使造影剂快速注射以获得理想的图像,侧孔注射造影剂能最大程度的保证其安全性。造影时每个肺至少应取两个视野的影像。标准的操作应包括同侧后斜位和前后位,或者同侧的前斜位。

肺栓塞的主要征象为可见动脉血管腔内充盈缺损或可见栓子尾部血管的阻断(图 63-4)。肺栓塞的继发征象为血管突然闭塞,血量减少或未见肺段血管,动脉充盈期延长,静脉排空延缓以及外周血管纡曲。

慢性肺动脉高压者,肺动脉成袋形,其内含机化的血栓,通常可见凹入的边界。肺动脉内可呈现带状或网状物。肺叶或节段的血管可表现为突然的狭窄或阻断。

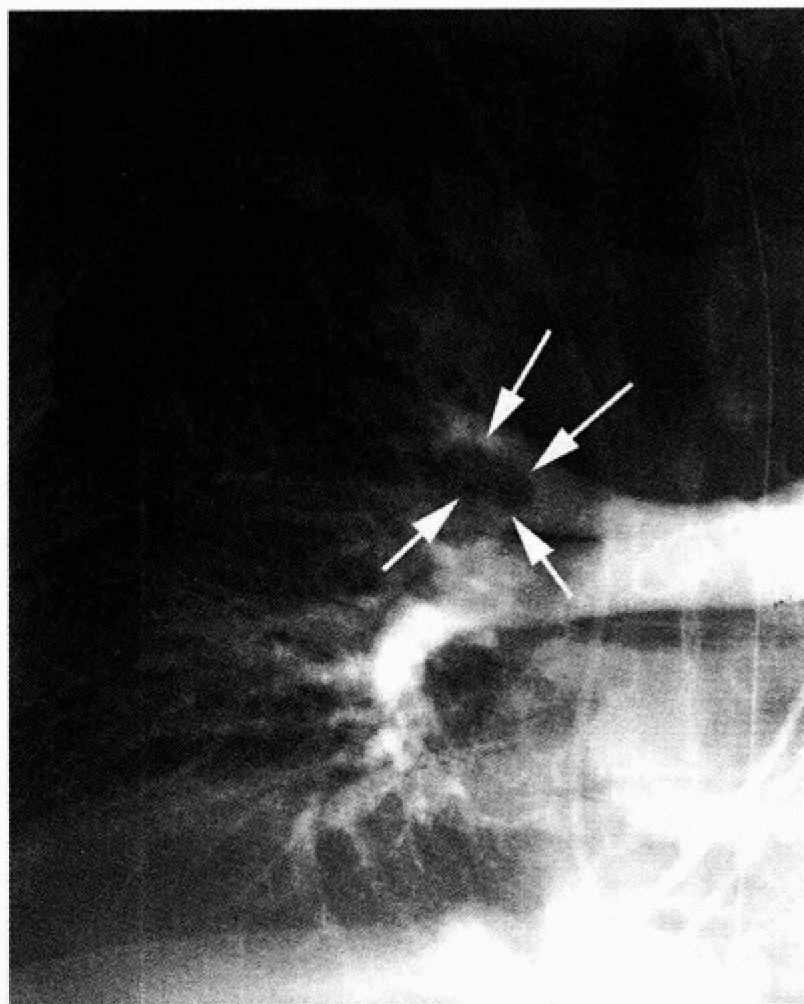


图 63-4 一名急性气短和胸痛发作伴 D-二聚体水平升高的 67 岁妇女,通气/血流扫描不能确定诊断,行选择性右肺动脉造影的结果

右上肺动脉阻塞,近端可见栓子尾部

5. *磁共振影像* 增强磁共振[Gadolinium-enhanced magnetic resonance (MR) angiography]血管造影也被用于评价临床疑诊为肺栓塞者。MR 与胸部 CT 的临床对比研究显示,5 名观察者对胸部 CT 的平均敏感性为 75%,而 MR 为 46%。胸部 CT 的平均特异性为 89%,MR 为 90%。近来的研究显示,在理想条件下做 MR 检查时,甚至对诊断段的肺栓塞,MR 比动脉造影的敏感性和特异性都高。MR 较胸部 CT 有几项引人注意的优势,如对诊断深部静脉血栓的敏感性和特异性极好,且不需要电离放射或碘化造影剂。而且,MR 技术还能评价左、右心室的大小及功能——这点对肺栓塞患者的危险性分层至关重要。

6. *超声心动图* 经胸超声心动图已经成为评价急性肺栓塞患者危险性及指导治疗的重要方法。超声心动图出现右心室功能障碍是早期死亡的独立预测因素。在急性肺栓塞溶栓治疗的处理及预后研究中(MAPPE-3),于进入研究之前,大多数肺栓塞患者都应用超声心动图进行了危险性分层。

超声心动图不能作为肺栓塞的常规诊断,因为大约一半可疑肺栓塞患者的超声心动图表现正常。然而,床旁急症超声心动图检查可用于诊断临床怀疑肺栓塞,且血流动力学不稳定的患者。当超声心动图出现严重的右心室功能障碍,而又不能进行耗时的影像检查时,立即给予挽救生命的治疗如溶栓、导管粉碎或手术取栓等治疗,对挽救患者生命是非常重要的。

食管超声心动图可用于发现位于中心性血栓,经胸超声心动图右室图像质量欠佳的患者,可采用食管超声检查。

血管内超声已经应用于大血栓的研究技术。

技术:通过检查右心室游离壁的运动,临床可常规半定量评价右心室收缩功能障碍,应用如下 4 个等级标准:正常/近似正常右心室功能和轻、中及重度右心室功能障碍。严重右心室功能障碍的患者可表现右心室壁节段性运动异常,称为"McConnell 征":右心室游离壁运动严重减低,而右心室心尖部于收缩期仍保持收缩。

右心室扩大是急性肺栓塞导致右心室压力负

荷过重的间接征象。应用M型超声心动图，于胸骨旁长轴切面二尖瓣和乳头肌水平之间，测量右心室与左心室的比率。也可用心尖部四腔心切面，于房室瓣水平测量双心室的比率(图63-5B)。心尖部四腔心切面右心室与左心室的比率≥1，胸骨旁长轴切面≥0.5提示右心室扩大。严重的右心室压力负荷过重的患者，可见室间隔不断向左心室面移动或室间隔向左心室的矛盾(收缩期)运动。胸骨旁短轴切面，由于室间隔持续向左侧移位，常常造成左心室呈D形(图63-5)。右心室功能障碍的其他间接征象还有，由于收缩期三尖瓣反流速度增加>2.6m/s，致使收缩期肺动脉高压和由于中心静脉压升高造成扩张的下腔静脉吸气时的萎陷减小。

超声心动图也可用于卵圆孔未闭怀疑矛盾性栓塞患者的诊断，可直接看到位于主肺动脉(图63-5D)、右心腔或腔静脉内的血栓。

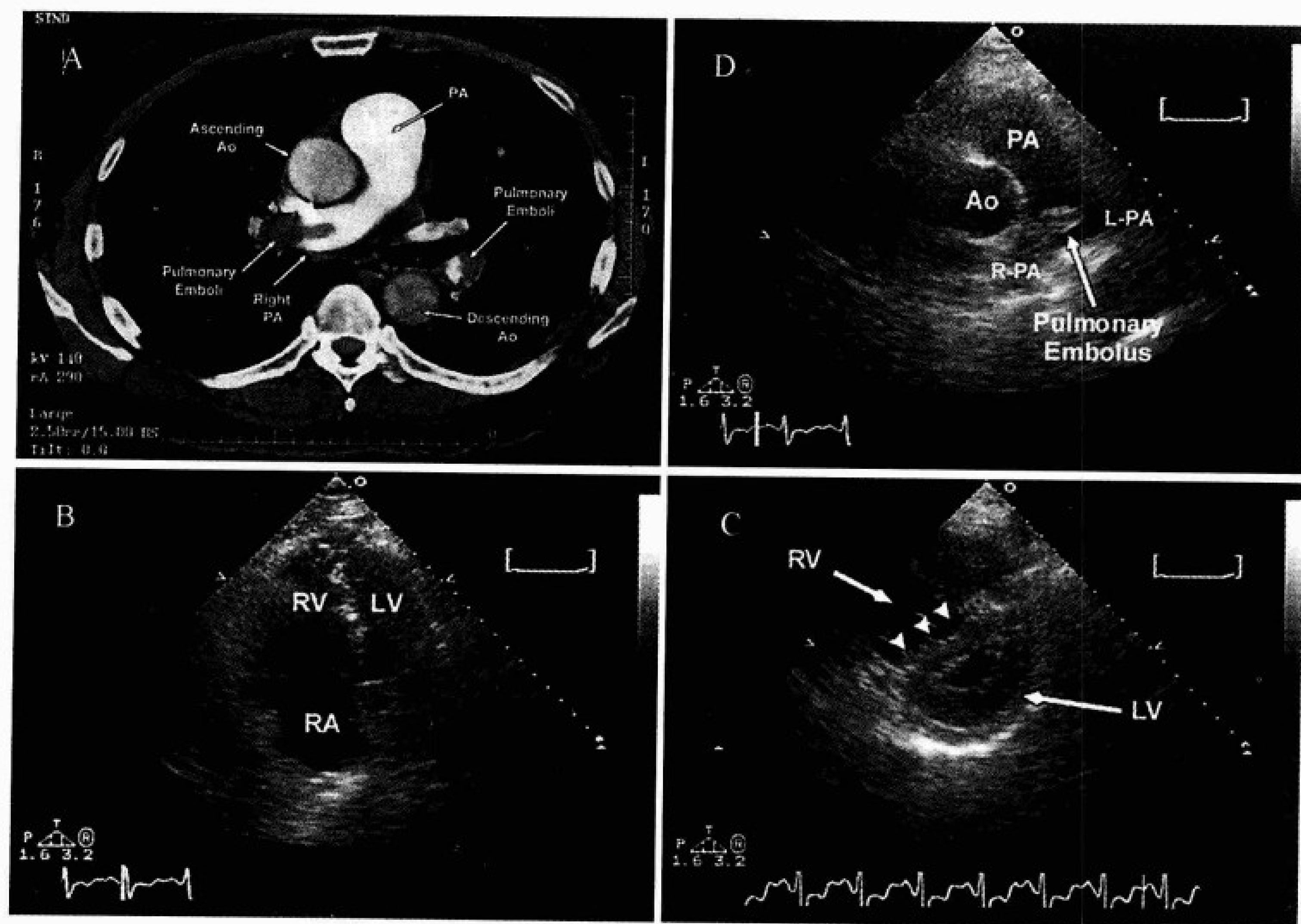


图63-5 一例55岁男性亚巨型肺栓塞患者的计算机断层和超声心动图检查发现

A. 胸部计算机断层证明多个节段的栓子，主肺动脉的中心性栓子延伸到右肺动脉内；B. 经胸超声心动图心尖部四腔心切面见右心室严重扩张；C. 经胸超声心动图胸骨旁短轴切面见室间隔平坦("D形"左心室，箭头所示)；D. 经胸超声心动图短轴切面示主肺动脉和右肺动脉内中心性血栓。Ao. 主动脉；PA. 肺动脉；R-PA. 右肺动脉；L-PA. 左肺动脉；RV. 右心室；LV. 左心室

(五)深部静脉血栓栓塞的影像学检查

很多诊断技术可用于评估怀疑深部静脉血栓栓塞的患者。在美国与世界其他一些地区，加压超声是最常用的诊断技术。有些医疗中心应用阻抗体积描记法，目前很多重要的临床试验是通过这种旧的方法完成的。磁共振影像具有优势，但还未用作一线的检查技术。静脉造影是金标准，由于超声诊断的准确性，很多医疗中心已不常用静脉造影诊断。每种诊断技术都有其优点和局限性。尽管检查结果提示可疑深部静脉血栓栓塞，但是由于这些设备的特殊性，因此有赖于设备以及具备一定技术的专家。

1. *超声影像检查* 静脉加压超声影像仪可便携、且准确，是广泛应用于深部静脉血栓栓塞的

诊断技术。超声诊断深部静脉血栓栓塞的主要标准是静脉的不可压缩性。与多普勒技术相结合，称为双功能超声仪。彩色双功能超声仪的出现，使超声技术进一步得以发展，该仪器能在灰阶图像上添加彩色，从而显示多普勒的频移。彩色双功能图像既能显示平均血流速度，以色彩或饱和的变化表示，又能显示血流方向，以红或蓝色表示。除了深部静脉血栓，超声影像技术还可以诊断或检查其他病理情况——例如，Baker's 囊肿、血肿、淋巴结病、动脉瘤、表浅的血栓性静脉炎及脓肿。在最近的临床试验中，对有症状的近端深部静脉血栓，超声诊断的敏感性和特异性都在90%以上。但它也有局限性，如对无症状性深部静脉血栓不敏感(低于 50%)，对操作者的依赖，对无症状性深部静脉血栓栓塞不能区分急性或慢性，以及对小腿静脉栓塞的诊断不敏感。与其他技术相比，超声诊断价格较便宜，是可疑近端深部静脉栓塞患者首选的诊断方法。

假如已确诊深部静脉栓塞的患者出现肺栓塞的症状，超声检查被认为具有诊断价值。然而，大多数肺栓塞患者没有深部静脉栓塞的影像证据，因此，对没有深部静脉栓塞证据而怀疑肺栓塞的患者，不能轻易除外肺栓塞的诊断。

2. *静脉造影*　静脉造影是一种成本高的介入诊断技术，可引起静脉炎和变态反应，但操作安全且结果准确。尽管静脉造影是诊断深部静脉栓塞的金标准，但很少应用。深部静脉栓塞通常用加压或多普勒超声即可诊断，超声检查应用广泛、为非介入性，且结果准确。其他方法还有电子计算机断层和磁共振成像。

当非介入性检查不能诊断或不能检查，或者正在进行介入过程中，如导管引导溶栓、导管栓子切除术、经皮血管成形术或放置下腔静脉滤器时，可行静脉造影检查。

3. *阻抗体积描记术*　阻抗体积描记术(impedance plethysmography，IPG)用于怀疑急性深部静脉栓塞患者的检查，但在超声检查时代已极少应用。它对于近端深部静脉栓塞性阻塞的诊断可靠，但不能探查到巨大的、非阻塞性的以及多数小腿的深部静脉血栓栓塞。阻抗体积描记术的特异性受肿瘤或血肿导致的静脉阻塞的影响。

4. *磁共振成像*　磁共振作为可疑性深部静脉栓塞的诊断技术，具有明确的优越性，它准确、为非介入的方法，可代替静脉造影。这项技术的最大特点在于，对下腔静脉和骨盆静脉分辨力极好。磁共振的初步试验表明，该技术至少与静脉造影或超声的准确性相同，对骨盆静脉的血栓比超声检查更为敏感。磁共振能同时完成双侧下肢的检查，而且可准确的鉴别急性和慢性深部静脉栓塞。这项技术还可用于鉴别其他疾病，如蜂窝织炎、Baker's 囊肿与急性深部静脉栓塞的鉴别。与很多其他诊断技术一样，磁共振在某种程度上要依赖于经验丰富的阅片者。

四、诊断策略

总的诊断方法取决于患者血流动力学状态。休克和怀疑巨大肺栓塞的患者需要迅速作出诊断及立即给予治疗，而对血流动力学状态稳定的可疑肺栓塞患者，则有充裕的时间进行影像学检查。

(一)怀疑肺栓塞合并休克的患者

心源性休克和可疑巨大肺栓塞的患者，立即给予再灌注治疗，如溶栓或手术血栓切除，可挽救患者生命。如能行床旁急症超声心动图检查，则不要做耗费时间的影像学检查。对超声心动图显示可疑巨大肺栓塞和严重右心室功能障碍的患者，应立即行溶栓或血栓切除术治疗。

(二)可疑肺栓塞而无休克的患者

初步评估包括病史、体检、心电图、X线胸片。建议床旁计算患者的 Wells 指数，以评价肺栓塞的临床可能性。对于所有急症或其他院外患者都应行血浆 D-二聚体 ELISA 方法的检查。如果可能性预测值不是非常高，D-二聚体低于特异性规定值，则可安全的排除肺栓塞。D-二聚体水平升高的患者，应行胸部螺旋 CT 检查(图 63-6)。明显的肾衰竭、妊娠或造影剂过敏的患者，可选择通气/灌注扫描作为基本的影像学检查。未明确诊断的或胸部 CT 检查阴性但临床怀疑存在肺栓塞的患者，也可行通气/灌注扫描检查。为了确诊或除外肺栓塞，接下来应紧急行静脉超声检查。假如临床仍高度怀疑肺栓塞，尽管超声结果为阴性，也应行肺动脉造影检查。这种诊断步骤是安全的，需要行肺动脉造影检查的患者低于10%。

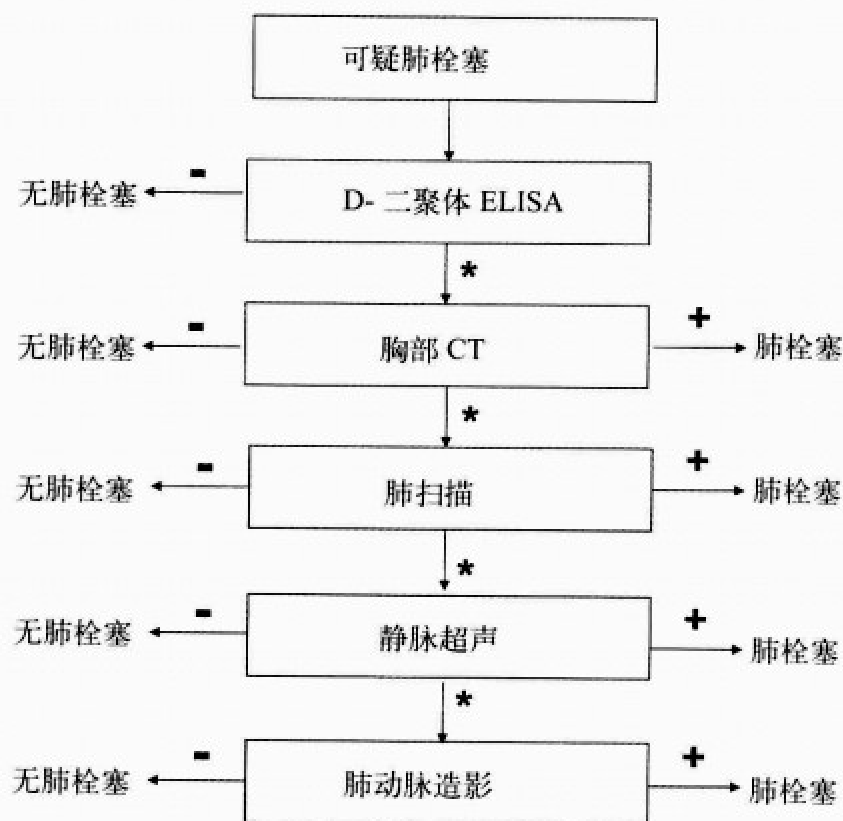


图 63-6 无休克的可疑肺栓塞患者的诊断步骤

其中，胸部电子计算机断层作为基本的影像学检查。* 如果检查不能得出结论或呈阴性，并持续怀疑肺栓塞时，应考虑做进一步的检查

五、静脉血栓栓塞的预防

(一)背景

对深部静脉血栓栓塞的预防性治疗是有效的。当具有危险因素的患者得到适当的预防性治疗时，深部静脉血栓栓塞事件就会有实质的降低；但这些措施的应用严重不足。对马萨诸塞 16 家医院应用预防深部静脉血栓栓塞治疗的一篇综述揭示，在教学医院有 44%的高危患者采取了预防措施，而非教学医院只有 19%。在医院中接受预防措施的为 9%～56%。另一回顾性分析揭示，250 名具有极高危险性的深部静脉血栓栓塞患者中，只有 97 名(39%)患者接受了预防性措施，对于这 97 例，只有 64 人(66%)采取了适当的措施。

预防措施可以是药物性或非药物性的。药物性预防的选择包括普通肝素、低分子肝素、fondaparinux 和华法林。阿司匹林的作用甚微，不足以用于静脉血栓栓塞性疾病的预防和治疗。低分子肝素应用于预防和治疗静脉血栓栓塞，在临床实践中正在增加。低分子肝素制剂的优点在于，它可以更能预测治疗反应，并且根据制剂的不同，每日皮下注射 1～2 次(无需监测)。要建议手术后的患者尽早活动。

(二)药物治疗的患者

静脉血栓栓塞的预防措施在内科疾病患者中未能广泛的实施。在 5 451 名深部静脉血栓栓塞的 FREE 登记的研究中，没有接受预防性治疗者中，有 59%是内科患者。

应按照深部静脉血栓栓塞的危险，对患者进行分层，某些预防措施对一部分患者比另一部分患者更为适合。通常对具有深部静脉栓塞危险的内科或手术后的患者，可给予小剂量普通肝素，或低分子肝素抗凝药预防。对普通内科患者应用普通肝素预防性治疗时，可给予 5 000U 皮下注射，一般为每 8～12h 1 次。已有对普通内科患者应用低分子量肝素的研究。在一组大样本双盲、随机的临床研究中，给急性发病的患者每日用药 1 次，对两组皮下注射不同剂量低分子量肝素(enoxaparin)患者进行了对比，证明用大剂量(40mg)者有效，而小剂量(20mg)者其疗效并不优于安慰剂组。前者深部静脉栓塞的发生率为 5.5%，后者为 14.9%。

对预防性抗凝药有禁忌者，可应用机械装置如渐进式血管加压长筒袜或间歇性充气加压靴。

抗凝药结合充气加压措施适合于具有深部静脉栓塞异常高危和多种危险因素的患者。

(三)手术治疗的患者

对一般手术患者,已采用多种预防措施。有关手术患者的随机临床研究结果的综述证实,预防性治疗对防止深部静脉栓塞具有实质性意义。在这篇综述中,包括70个以上的随机临床研究及16 000名患者,结果表明手术前后皮下注射肝素,大约可防止1/2的肺栓塞及2/3的深部静脉栓塞的发生。一组大样本荟萃分析研究也肯定了预防治疗使深部静脉栓塞发生率下降的价值;结果还提示,间歇性充气加压与变压长筒袜合用,可降低手术后深部静脉栓塞的发生率。联合治疗比单纯肝素治疗可明显降低发生率,适用于极高危的患者。对于年龄低于40岁,没有深部静脉栓塞危险,仅进行小手术的患者,鼓励他们尽早活动,无需预防用药。对没有其他危险因素,拟进行大手术的老年患者应接受普通肝素、低分子量肝素或间歇性充气加压预防。当以上患者有其他危险因素时,应每8h注射普通肝素或低分子量肝素。Enoxaparin已经获得美国食品和药品管理局(food and drug administration ,FDA)的批准,可用于择期腹部手术患者的预防性治疗(每日40mg皮下注射)。另一种制剂,dalteparin也在美国获得批准,每日1次作为择期腹部手术患者的预防用药。

(四)其他高危患者

对某些可能发生急性深部静脉栓塞的危险性极高,拟进行整形外科手术的患者,已精心设计了随机的临床研究,使enoxaparin获得了FDA的批准而作为髋关节和膝关节择期置换手术的预防用药,以防止深部静脉栓塞的发生。批准的剂量范围为,手术后12~24h开始,每日2次,每次30mg皮下注射(极少应用);或手术前开始,每次40mg,每日1次皮下注射(常用)。预防的期限依患者是否活动及其他的危险因素而定。一项大样本随机、安慰剂对照的临床研究表明,院外预防用药时间较长(1个月)的患者,深部静脉栓塞的发生率较低。对有深部静脉栓塞危险的外伤患者,也进行了应用低分子量肝素的研究,证实对这些患者也是有效的。如用抗凝药预防有禁忌,则应采用间歇性加压的预防措施。对于髋关节和膝关节置换术后的预防,可口服直接凝血酶抑制药ximelagatran,该药与华法林或enoxaparin相比似乎更具有广阔的前景。

六、处　　理

(一)危险性的分层

肺栓塞涉及多种棘手的、不同预后以及治疗的问题。因此,危险性的评价对选择合适的处理方法至关重要,大多数接受抗凝治疗的患者有良好的临床过程。但有些肺栓塞患者病情很快恶化,可死于右心衰竭,或需要采取心肺复苏、机械通气、因低血压而需注射升压药,补救性溶栓或手术取栓治疗。

严重的呼吸困难、发绀和晕厥提示致命性肺栓塞。临床检查可见急性右心功能不全的征象,如心动过速、低血压、颈静脉怒张、肺动脉瓣第二心音增强或三尖瓣反流性杂音。ECG示心前导联T波倒置及假性心肌梗死(Qr)改变,提示存在严重的右心室扩张和功能不全。胸部CT或磁共振不仅能确诊肺栓塞,而且还能显示某些患者的右心室扩张。

肺栓塞的现代危险性分层包括:①临床评价;②心电图;③超声心动图;④心脏生物标记物,包括心肌钙蛋白和利尿钠肽。

1. *临床评价*　Geneva预后指数是预测肺栓塞临床后果的一种模式。这一指数用于识别院外的、已得到成功治疗的低危患者。危险性分层临床计分最高为8分,计分低于或等于2的患者适合院外治疗。计分系统如下:癌症病史(+2),充血性心衰(+1),低氧血症(+1),深部静脉栓塞(+1),收缩期血压<100 mm Hg(+1)或超声发现深部静脉栓塞的证据(+1)。在3个月的随访中,43名患者无一例死亡,也无大出血情况。43名患者随访中,只有一名患者被确诊为深部静脉栓塞。结果表明,在肺栓塞患者中经仔细筛选后,那些发生右心衰竭和复发性静脉血栓栓塞危险性低的患者,完全可以安全的在院外进行治疗。

2. *超声心动图*　经胸超声心动图是肺栓塞危险性分层最为重要的方法,超声心动图示右心功能不全,是强而有力的独立的死亡预测因子。从预后角度分析,超声心动图将肺栓塞分为3类:①低危肺栓塞(没有右心功能不全),院内病死率

<4%；②次大面积肺栓塞(右心功能不全但能维持动脉血压)，院内死亡率为5%～10%；③大面积肺栓塞(右心功能不全及心源性休克)，院内死亡率大约为30%。超声心动图的局限性为不可能365d的每24h都可检查以及费用的限制。另外有时右心室图像欠佳，特别是肥胖和慢性肺部疾患的患者，也是超声心动图的另一个局限性。

3. 心脏生物标记物　心脏肌钙蛋白Ⅰ和T以及N-末端脑钠尿肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide，NT-proBNP)和脑钠尿肽(brain natriuretic peptide，BNP)，对于评价急性肺栓塞的危险性具有应用前景。

心脏肌钙蛋白是心肌细胞损伤的最敏感和特异的标志物。与急性冠脉综合征相比，肺栓塞患者的肌钙蛋白水平为轻度和短暂升高。急性肺栓塞时，肌钙蛋白水平与右心室功能不全的发生密切相关。有些肺栓塞患者于开始时肌钙蛋白检测结果阴性，但6～12h后可出现“肌钙蛋白泄漏”。由于右心室功能不全，氧供需变化而导致心肌缺血，可能在肌钙蛋白释放的发病机制中具有重要作用。观察发现，严重肺栓塞患者，其冠状动脉造影未发现病变，但却出现了肌钙蛋白泄漏现象，这一结果支持以上的观点。

利尿钠肽是充血性心力衰竭患者诊断和预后的标志物。心肌细胞伸展可刺激BNP的合成和分泌(图63-7)。完整的108个氨基酸的脑钠尿肽前体(proBNP)，具有生物活性的BNP(32氨基酸，血浆半衰期为20min)以及脑钠尿肽前体的氨基末端部分NT-ProBNP(76个氨基酸，血浆半衰期60～120min)，都能进行检测。正常的心室细胞的proBNP含量并不多，急性心肌伸展发生后，血浆利尿钠肽水平的明显升高需要数小时，这个过程包括合成心肌BNP信使核糖核酸(mRNA)及proBNP，并将他们释放入循环中。BNP和NT-proBNP的升高与急性肺栓塞导致的右心室功能不全有关。

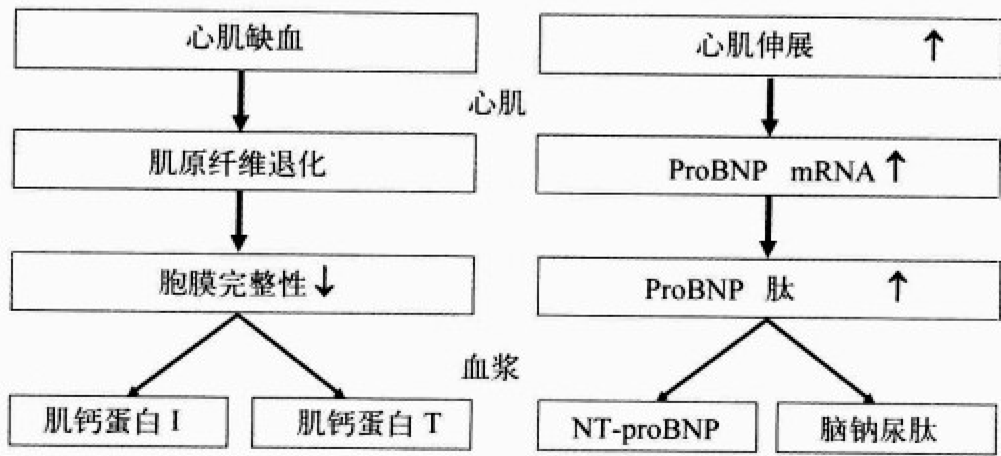


图63-7　急性肺栓塞患者心脏标记物释放机制

右心室负荷过重使心肌剪切应力增加，促使心肌合成和分泌利尿钠肽。心肌缺血和微小梗死使肌钙蛋白释放(见“急性肺栓塞病理生理、血流动力学改变”的讨论)

原发性肺动脉高压、慢性血栓栓塞性肺动脉高压和慢性肺部疾患的患者，利尿钠肽水平也可升高。

肌钙蛋白和利尿钠肽可同样准确的鉴别低危肺栓塞患者(图63-8和图63-9)。生物标志物对院内死亡的阴性预测值(negative predictive value，NPV)很高(表63-2)。肌钙蛋白的规定值为厂商报告的心肌缺血的低限值。用于预测肺栓塞患者良性预后的BNP的规定值(<50pg/ml)，低于“充血性心力衰竭”的90pg/ml水平。

当前，没有任何一种生物标志物是最优的。由于BNP的合成和释放入血是一种主动过程并需要几个小时，因此症状性肺栓塞患者发病初期的6h内，BNP检测阴性时应谨慎。

目前，不能根据心脏生物标志物的升高而指导和决定治疗。血流动力学稳定以及肌钙蛋白和

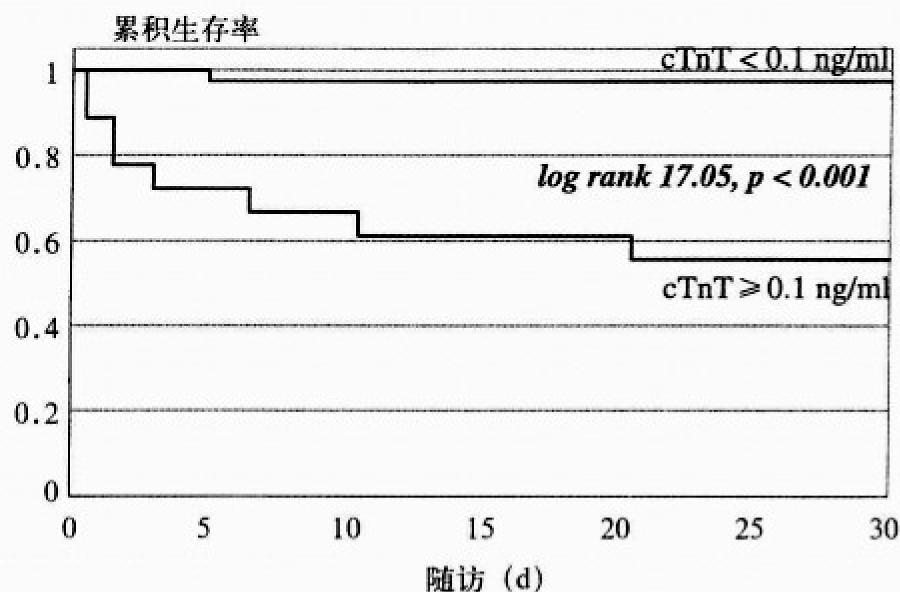


图 63-8 急性肺栓塞患者，根据肌钙蛋白T水平随访30d的累积生存率

＞0.1 ng/ml的患者临床预后凶险

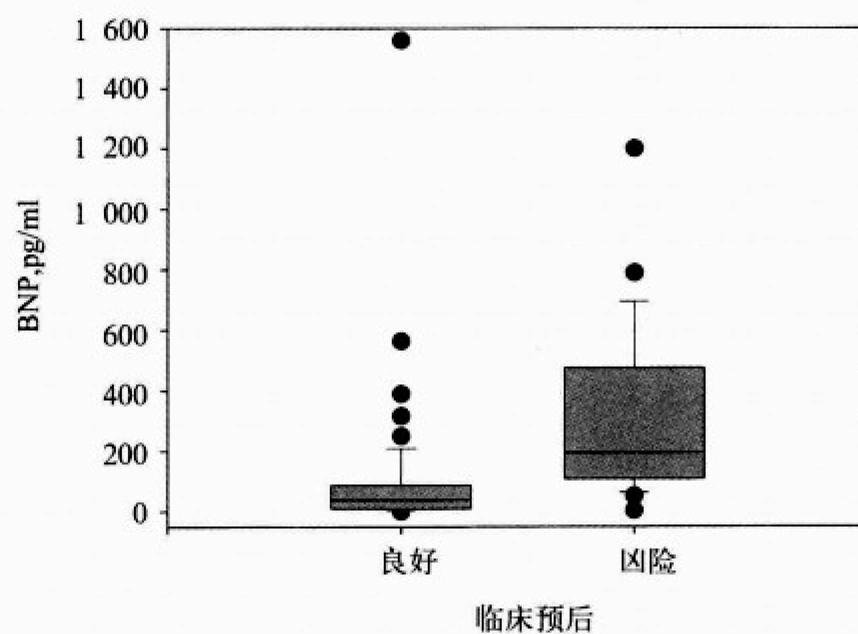


图 63-9 急性肺栓塞患者依据临床预后的脑尿钠肽(BNP)水平(中位、可信限和异常值)

尽管预后良好和凶险的患者的BNP水平有重叠，BNP水平低于50 pg/m，非凶险预后的阴性预测值为97％

(或)BNP水平升高的肺栓塞患者，由于检验对肺栓塞相关的右心室功能不全的诊断特异性较低，因此应当进行超声心动图检查，做进一步的危险性分层。对于生物标志物检测结果低于检验一特异性规定值的患者，超声心动图检查不会提供有关预后的信息。超声心动图异常结合生物标志物升高对判断预后的价值需进一步研究。

表 63-2 肺栓塞患者的心脏生物标志物与院内死亡关系

栓子生物标记	检验方法	截点水平	检测+%	阴性预测值(%)	阳性预测值(%)
cTNI	Centaur,Bayer	0.07ng/ml	41	98	14
cTNT	Elecsys,Roche	0.04ng/ml	37	97	12
cTNT	TropT,Roche	0.10ng/ml	32	97	44
cTNT	Elecsys,Roche	0.09ng/ml	11	99	34
cTNT	Elecsys,Roche	0.10ng/ml	50	100	25
BNP	Shionoria,CIS	21.7ng/ml	33	99	17
BNTT	riage,Biosite	50ng/ml	58	100	12
NT-proBNP	Elecsys,Roche	500ng/ml	58	100	12

NPV. 阴性预测值;PPV. 阳性预测值;cTNI. 心脏肌钙蛋白 I;cTNT. 心脏肌钙蛋白 T;BNP. 脑利尿钠肽;NT-proBNP. N-末端脑利尿钠肽前体

(二)抗凝

当确诊或高度怀疑深部静脉栓塞或肺栓塞时,除非存在禁忌证,否则应立即给予抗凝治疗。如果继续抗凝治疗,则必须明确诊断。

1. *普通肝素* 普通肝素为历史悠久、非肠道的抗凝药,在预防栓子方面迅速发挥抗栓作用。肝素的主要抗凝效应是通过独特的戊聚糖 pentasaccharide 与抗凝血酶Ⅲ的有序结合,且亲和力很高,但只存在于 1/3 的肝素分子。肝素与抗凝血酶Ⅲ相互作用,能促进凝血酶、因子Ⅹa 和因子Ⅸa 的失活。肝素还通过继发血浆辅因子、肝素辅因子Ⅱ催化凝血酶失活。肝素不能直接溶解血栓,但它能使纤溶系统无拮抗,而且更容易使血栓性栓子减小。尽管能防止血栓继续生长,但也可出现早期复发,即使是在抗凝治疗期间也可发生。由于与血凝块结合的凝血酶受到了肝素-抗凝血酶Ⅲ抑制药的保护作用,因此肝素的功效受到限制。由于普通肝素与血浆蛋白的结合,可出现肝素抗药性。静脉注射用肝素的剂量反应变化较大。即使激活的部分凝血活酶时间(aPTT)达到 55s 和 85s 之间的治疗水平,在随后连续检测的结果常常不在理想的治疗范围之内。

开始静脉应用普通肝素时,应每隔 6h 检测 1 次 aPTT,直至达到对照值的 1.5～2.0 倍的治疗范围。与该范围对应的肝素水平为 0.2～0.4 U/ml,采用精蛋白硫酸滴定法测得。肝素的应用有几种方法,按照体重给药的方法可加快达到治疗水平。肝素可静脉注射 5 000 U,然后 24h 维持剂量至少为30 000 U,持续静脉滴注。这种强化方法降低了不能达到抗凝治疗的风险,尽管开始时的肝素水平有时过量,但出血并发症未见增多。另一方法为 80 U/kg 静脉注射,然后以 18 U/(kg·h)维持静脉滴注,临床上推荐应用此法。后续治疗的肝素剂量也应以体重为基础进行调节(表 63-3)。该方法由近期召开的美国胸科医师学会(American College of Chest Physicians,ACCP)

表 63-3 急性静脉血栓栓塞肝素治疗计算表

肝素初始剂量为 80U/kg 静脉注射,然后以 18 U/kg 维持剂量根据 aPTT 调节如下		
aPTT		
s	时间控制(h)	肝素剂量的调节
<35	<1.2	80U/kg 推注,后增加至 4 U/(kg·h)
35～45	1.2～1.5	40U/kg 推注,后增加至 2 U/(kg·h)
46～70	1.5～2.3	不变
71～90	2.3～3	降低滴注速度至 2 U/(kg·h)
>90	>3	持续滴注 1h,后降低速率为 3 U/(kg·h)

aPTT. 活化的部分凝血酶原时间。资料来源:美国胸科医师学会指南及 Raschke 等

抗血栓治疗会议达成的共识而推荐应用。一旦aPTT达到治疗水平即可开始应用华法林，此时应继续应用肝素至国际标准化比率（INR）达到2～3，并与治疗的aPTT连续重叠2d。急性深部静脉栓塞和肺栓塞患者开始时都可采用此种抗凝治疗法。由于下肢近端的血栓易引起肺栓塞，小腿的血栓也应采用强化抗凝治疗，或于发病后10～14d进行非介入性检查至腘静脉。

上肢静脉血栓栓塞情况多样，包括周围或中心静脉放置导管以及潜在恶性肿瘤的患者。对有症状并明确的上肢深部静脉栓塞的患者应给予抗凝治疗；长期放置静脉导管的患者，应给予预防性抗凝。

2. 低分子量肝素

(1)作用机制及药理学：低分子量肝素（low-molecular-weight heparin，LMWH）越来越多的用于急性静脉血栓栓塞。这类制剂在很多方面不同于普通肝素（表63-4和表63-5）。低分子量肝素与普通肝素相比的最大优点在于，充分加强了药物的生物利用度。普通肝素由超长的、不同大小的烯氨基葡萄糖（glycosaminolycans）多聚体组成，平均分子量为15 000。低分子量肝素，也是烯氨基葡萄糖（glycosaminolycans），由化学或酶解方法制备而成，大小约为普通肝素的1/3。各种低分子肝素间的成分也是不同的，平均分子量为4 000～5 000。普通肝素和低分子肝素大小的不同导致了抗凝特点的差异。只有1/3的低分子肝素含有需要结合抗凝血酶Ⅲ的戊糖。要达到对凝血酶的最大抑制效果，则需要肝素同时与抗凝血酶Ⅲ和活化酶结合。相比而言，由肝素/抗凝血酶Ⅲ复合物促使的因子Ⅹa失活，只需要普通肝素与抗凝血酶Ⅲ的结合，而不需形成三重的联合体。<18糖单位的肝素分子，不能同时与凝血酶和抗凝血酶Ⅲ结合，通过抗凝血酶Ⅲ，最大程度的阻止了凝血酶的迅速失活。这些较小的低分子量肝素的分子，保持了通过抗凝血酶Ⅲ促进对因子Ⅹa的抑制作用。因此，低分子量肝素对抗因子Ⅹa的作用，相对强于抗凝血酶的活性，而对aPTT的影响不明显。普通肝素抗因子Ⅹa与抗凝血酶的比率为1∶1，而低分子肝素制剂的比值相当高。另外，该类药物还具有其他抗凝血特性，如刺激组织因子旁路-抑制因子的释放，表明了这类药物不同特性的多种原因。由于制备方法不同，虽然药物的分子特性相似，但结构却存在差异，从而造成该类药物有明显不同的生物作用。对分子不同部位的化学修饰、电荷密度、以及脱硫作用的程度都会影响到产品的最终特性。由于以上的差别，抗凝血酶Ⅲ的活性、对组织因子-旁路抑制性的效应、血小板因子4、以及肝素复合因子Ⅱ等特性，在不同的低分子肝素制剂间存在差别。在刺激组织型血浆酶原激活剂和前列环素释放方面可能也存在着差异。

(2)临床研究和适应证：许多临床研究已经证实低分子量肝素治疗急性近端深部静脉栓塞有效而安全，是复发性有症状的静脉血栓栓塞的主要治疗方法。对患者和医护人员来讲，应用低分子肝素治疗更为方便，原因是：①不需要持续的静脉通道；②可每日皮下注射1～2次固定剂量的药物；③通常不需要实验室监测。

表63-4 低分子量肝素与普通肝素比较

特征	普通肝素	低分子量肝素
平均分子量	12 000～15 000	4 000～6 000
蛋白质结合	坚固	少量
抗Ⅹa活性	强	强
抗Ⅱa活性	强	弱
血小板抑制特性	强	弱
血管渗透性	中等	无
微小血管渗透性	强	弱
主要排出途径	肝/巨噬细胞	肾脏

表 63-5 低分子量肝素较普通肝素的优点

功效：相同或优于[1]
安全性：相同或优于[2]
生物利用度：优于
皮下注射
规定剂量每日1次或2次
无需实验室监测[3]
出血合并症少
早期活动
某些患者可在家治疗

[1] 根据临床研究的客观记录的复发率

[2] 根据临床研究严重和轻微出血发生率

[3] 某些患者(显著肥胖、肾功能不全)，建议监测

某些情况下，可测定抗Ⅹa水平监控治疗情况。用HEPRN组合检验(Dupont)测得的抗凝治疗范围为0.5～1.0 units/ml，这是一种通过肝素-激活的抗凝血酶Ⅲ，抑制因子Ⅹa而进行的染色体基因的检测方法。皮下注射药物后，3～6h可达到高峰水平。预防剂量为0.1～0.3u/ml通常能达到抗-Ⅹa的效果，抗-Ⅹa峰值可应用于监测：①由于抗磷脂抗体所致的基础aPTT水平增高需要肝素治疗者；②应用低分子肝素治疗的肥胖患者；③肾功能衰竭患者应用低分子肝素时；④妊娠；⑤应用肝素或低分子肝素患者发生出血或血凝事件时。

在两个大型随机(加拿大和欧洲)试验中，对应用低分子肝素与普通肝素进行了对照研究。低分子肝素组全部为院外或短暂住院后在家继续治疗的患者。结果证明院外患者应用低分子肝素治疗安全而有效。三项分析进一步对比观察了急性近端深部静脉栓塞应用低分子肝素和普通肝素的治疗结果。尽管在临床研究的分析中有重叠，但已肯定了低分子肝素治疗深部静脉栓塞的有效性和安全性。目前，只有一种低分子肝素——依诺肝素钠(enoxaparin)获得了美国食品药品管理局(FDA)的批准，应用于已确诊的深部静脉栓塞患者的院外治疗，或住院的深部静脉栓塞(伴或不伴肺栓塞)患者。与预防应用依诺肝素钠的固定剂量不同，治疗静脉血栓栓塞应根据患者体重确定剂量。对于院外或住院患者的治疗，FDA已经批准了治疗剂量为1mg/kg皮下注射，每12h 1次。对住院患者，FDA也批准了每24h应用依诺肝素钠的剂量为1.5mg/kg。低分子肝素制剂经济有效，特别是对院外患者应用更为方便。不同的低分子肝素产品的预防和治疗方法列于表63-6。

表 63-6 预防和治疗静脉血栓栓塞的低分子肝素剂量

低分子肝素	预防	治疗
Enoxapatin	30mg 每12h 1次或40mg，1/d	1mg/kg 2/d，1.5mg/kg 1/d[a]
Dalteparin	2 500～5 000 Ⅹa U，1/d	200 Ⅹa U/kg 1/d
Tinzaparin	75 Ⅹa U/kg，1/d	175 Ⅹa U/kg，1/d
Nadroparin	41或62 U/kg，1/d	<50kg 4 100 Xa U 每12h 1次
		50～75kg 6 150 Xa U 每12h 1次
		>70kg 9 200 Xa U 每12h 1次
Reviparin	4 200 Xa U 1/d	35～45kg 3 500 Xa U 每12h 1次
		46～60kg 4 200 Xa U 每12h 1次
		>60kg 6 300 Xa U 每12h 1次
Ardeparin	50 Xa U/kg 每12h 1次	没有评估

a. 依诺肝素钠是惟一在美国被批准的用于治疗已确诊的深部静脉栓塞的低分子肝素。用于有深部静脉栓塞表现(伴或不伴发肺栓塞)的患者。已经证明1.5mg/kg或1mg/kg每12h 1次的剂量，对于住院的深部静脉栓塞伴或不伴肺栓塞患者有效。院外患者剂量为1mg/kg每12h 1次。同时表明院外患者的每日剂量更为可靠、适宜，因为这些院外患者病情都趋于稳定，血栓栓塞的病情较轻

有症状的肺栓塞患者，低分子肝素至少与静脉普通肝素一样有效，也可作为应用华法林的过渡。不用华法林，而单纯应用依诺肝素钠3个月，可治疗急性症状性肺栓塞，而且与接受标准治疗

的患者比较，可缩短住院时间。

3. 肝素的并发症

(1)肝素诱发性的血小板减少症：肝素诱发性血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia，HIT)通常发生于开始应用肝素后5d或以上，有5%～10%患者发生此并发症。假如应用肝素治疗的深部静脉血栓栓塞性患者，血小板计数进行性下降达50%或降至100×10^9/L(100 000/mm^3)及以下，则应当停止使用肝素。尽管低分子量肝素发生血小板减少症的危险较低，重要的是临床医师应该认识到，应用任何类型的肝素都可发生血小板减少症。

过去10年，有关血小板减少症的发病机制、诊断和治疗方面都取得了很多重要进展，HIT代表了一种最常见的免疫介导的药物副作用。该病为肝素依赖性IgG抗体引起，该抗体能够识别肝素和血小板因子4复合物，通过血小板Fc丙种Ⅱa受体而激活血小板。从而形成前凝血物质、血小板微粒并可能激活内皮而产生凝血酶。凝血酶的产生揭示了血小板减少和血栓形成间的密切关系，包括华法林引起的静脉性肢体坏疽综合征。该综合征发生于用华法林治疗血小板减少和静脉血栓栓塞时，由于获得性蛋白C缺乏不能对微血管床产生的凝血酶加以调节所致。

阿加曲班(Argatroban)和重组水蛭素(lepirudin)都经FDA批准，用于治疗肝素引起的血小板减少症。阿加曲班由肝脏代谢，适用于肾功能衰竭的患者。重组水蛭素由肾脏代谢，肝功能障碍的患者较为适宜。这些直接凝血酶抑制药可引起严重的出血，且无矫正方法。可以考虑应用直接凝血酶抑制药比伐卢定(bivalirudin)和pentasaccharide fondaparinux替代治疗。

(2)肝素的其他副作用：长期注射普通肝素可引起无症状性骨质减少症、骨质疏松症以及罕见的病理性骨折。停用肝素1年后，骨密度测定法观察到骨代谢有所改善。放置硬膜外导管前至少12h不能给予低分子量肝素，因有发生硬膜外或脊髓血肿而导致永久性瘫痪的危险。

4. 华法林　维生素K拮抗药——华法林具有抑制丙种羧化活化凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ以及蛋白C、S的作用。即使国际标准化比值(INR)已经达到预期的治疗范围，华法林的完全抗凝效果可能仍需要几天时间。凝血酶原时间延长可能反应了凝血因子Ⅶ消耗的初期，凝血因子Ⅶ的半衰期大约为6h，而凝血因子Ⅱ的半衰期约为5d。

华法林与多种药物及食物有相互作用，而对它的剂量和监测都较困难。喹诺酮类抗生素和胺碘酮，常与华法林同时应用，可引起国际标准化比值(INR)明显升高；大剂量对乙酰氨基酚也可使国际标准化比值升高；含维生素K的绿色蔬菜可降低国际标准化比值。

开始时，华法林应当与普通肝素或低分子肝素同时应用。否则，由于应用华法林的最初几天对蛋白C、S的快速消耗，可导致矛盾性前血栓状态。肝素与华法林至少应重叠5d，则可抑制华法林的促凝效应。一般初始剂量大约为5mg，衰弱或老年患者应减量。少数患者华法林的每日剂量需低至1～2mg，因为CYP2C9的变量等位基因增加了出血的危险。

经仔细筛选的自行应用华法林治疗的患者，通过"定点护理"检测仪来监测国际标准化比值，可能是有效而安全的。

华法林的副作用：华法林的治疗范围狭窄，随着国际标准化比值升高，出血的危险性也相应增加。一项对超过42 000名服用维生素K拮抗药患者的大型回顾性调查显示，国际标准化比值介于2.2～2.3时，其效益/危险比最高。研究中发现，当国际标准化比值为2.5以上时，每增加一个单位，死亡的危险就会增加2倍。与华法林有关的出血危险因素包括肝脏疾患、肾功能不全、酗酒、药物间相互作用、创伤、癌症以及胃肠道出血史。开始抗凝的第1个月，出血的危险性最高。

严重出血可常规给予维生素K、冷凝蛋白或新鲜冷冻血浆治疗。对无出血而国际标准化比值过高的患者，可停用1或2个剂量的华法林，同时口服2.5mg维生素K为有效的对策。

华法林的罕见并发症为皮肤坏死和胆固醇性微小栓子栓塞，由于从溃疡斑块处释放的结晶体增加，从而引起"紫色趾"综合征。

生育期妇女，必须采用可靠的避孕措施，因为华法林可导致畸胎，特别是在妊娠6～12周时。

5. 抗凝治疗的最佳期限和程度　静脉血栓栓塞的患者，口服华法林至少3个月，国际标准化比值维持在2.0～3.0。不能口服华法林者，可给

予低分子肝素单一治疗 3 个月。

几项研究已经证实，特发性静脉血栓栓塞患者从长期抗凝治疗中获益，在 PREVENT 研究结果公布之前，理想的抗凝程度和时限还存在争议。这项双盲、随机、对照的研究显示，在完全强化抗凝治疗 6 个月后，小剂量、目标国际标准化比值在 1.5～2.0，无限期的给予抗凝是安全有效的。肺栓塞和深部静脉栓塞的发生率降低 2/3，患者只需每 8 周做 1 次国际标准化比值检测。在 PREVENT 研究中，给予长期的、低强度华法林治疗，对所有亚组，甚至对因子Ⅴ leiden 或凝血酶原基因突变患者预防复发的效果都非常好。总之，对于特发性静脉血栓栓塞的患者，建议 6 个月完全强化治疗后，90d 内无手术/创伤、转移性癌症、胃肠道出血、出血性卒中以及抗磷脂酶抗体情况下，可继续给予无限期的、小剂量抗凝治疗。

希美加群（Ximelagatran），一种固定剂量的口服直接凝血酶原抑制药，对特发性静脉血栓栓塞患者的长期抗凝治疗展现了希望。在 THRIVE-3 的研究中，1 233 名特发性静脉血栓栓塞患者，在完成 6 个月完全强化的华法林抗凝治疗后，分为应用希美加群（24mg，每日 2 次）治疗组和安慰剂组。希美加群组患者静脉血栓栓塞的复发事件降低 85%，且没有增加大出血事件。希美加群的主要优点在于无需检测凝血参数。在一项大样本有关慢性房颤患者的抗凝研究中，应用希美加群使无肝病症状的患者，而需要行肝功能检查者增加了 6%。

（三）下腔静脉滤器置入术

明确诊断为静脉血栓栓塞而不能继续应用肝素治疗的患者，放置下腔静脉（inferior vena cava，IVC）滤器，可以防止下肢的血栓到达肺部。放置滤器的指征包括：抗凝药禁忌、给予恰当的治疗仍发生复发性栓塞、抗凝治疗时出现严重的出血性并发症。有时，对大面积的肺栓塞，并认为有可能再次发生致命的栓塞时，也应放置滤器。

静脉血栓栓塞发生后放置滤器的患者，因深部静脉栓塞而需再入院者，是未放置滤器患者的 2 倍多。因此，即使放置滤器后也应继续抗凝治疗，除非有禁忌证。目前有很多种滤器，Greenfield 滤器应用最为广泛，它可通过颈静脉或股静脉途径放置，效果良好。下腔静脉滤器失效的可能原因有滤器移位、滤器放置位置欠佳、栓子绕过了滤器、滤器近端形成了血栓或滤器近端顶部继发性栓塞。临床上较罕见的并发症为下腔静脉穿孔、滤器移位到心脏以及异位放置。极罕见者为滤器侵入下腔静脉壁中。偶尔情况下，由于滤器部位发生血栓而导致下腔静脉梗阻。因放置滤器导致的死亡极其少见。对某些非常高危的深部静脉栓塞患者，当不能采用抗凝药作为预防治疗时，如某些创伤患者，则可放置临时滤器。滤器于放置后 2 周内可以去除，如有必要，如因滤器内有巨大的栓子或抗凝治疗的禁忌证持续存在，或可永久保留。

（四）溶栓治疗

1. 全身性溶栓　溶栓是大面积肺栓塞伴心源性休克患者的规范化治疗。最大的溶栓治疗研究（MAPPET-3）显示，用阿替普酶（alteplase）溶栓对次大面积肺栓塞，即有右心功能不全征象但动脉血压仍能维持的患者同样有效。与单纯肝素治疗相比，溶栓治疗可明显减少临床不良后果的发生，包括心肺复苏、机械通气、应用升压药、继发"抢救性"溶栓或手术取栓。经仔细筛选的肺栓塞患者，应用阿替普酶引起的大出血并无明显的增加。不过，在美国对外周动脉血压正常的患者，应用溶栓治疗仍有些争议。

通过溶解肺动脉内的血栓，分解那些持续释放，并能造成慢性肺动脉高压的神经-体液因子，可防止右心衰竭的发生。溶栓也可以溶解多种来源的深部静脉残留的血栓，从而减少了肺栓塞复发的可能。急性肺栓塞患者，症状发生后 2 周内溶栓仍然有效。

目前，仅有 10 个有关溶栓与肝素治疗肺栓塞的临床比较研究，包括 717 名不同程度的肺栓塞患者。概述其结果，溶栓治疗有降低肺栓塞患者死亡率的趋势（表 63-7）。

现有的溶栓药物中难以分出优劣。目前，惟一经 FDA 批准的溶栓方案为，连续静脉滴注 100mg 阿替普酶 2h 以上。治疗肺栓塞采用的其他溶栓方案见表 63-8。

表 63-7 溶栓与单纯肝素治疗肺栓塞患者院内死亡相对危险性的比较

研究	肝素 /溶栓		相对危险性(95% CI)
	n/n	死亡率(n/n)	
UPET,1973[62]	78/82	7/6	0.82(0.29～2.32)
Tibbutt,1974[199]	17/13	1/0	0.43(0.02～9.74)
Ly,1978[200]	11/14	2/1	0.39(0.04～3.79)
Marini,1988[194]	10/20	0/0	—
PIOPED,1990	4/9	0/1	1.50(0.07～30.59)
Levine,1990	25/33	0/1	2.29(0.10～54.05)
PAIMS2,1992	16/20	1/2	1.60(0.16～16.10)
Goldhaber,1993	55/46	2/0	0.24(0.01～4.84)
Jerjes-sanchez,1995	4/4	4/0	0.11(0.01～1.57)
MAPPET-3,2002	138/118	3/4t	1.56(0.36～6.83)
综合分析	358/359	20/15	0.75(0.39～1.44)

表 63-8 肺栓塞全身性溶栓治疗方案

溶栓药	剂量
链激酶	负荷剂量:250 000 U iv
	持续静滴:100 000 U/h 24h
尿激酶	负荷剂量:2 000 U/1b iv 10min 内
	持续静滴:2000 U/(1b·h) 12～24h
阿替普酶(t-PA)	负荷剂量:无
	持续静滴:100mg 2h 内
瑞替普酶	1. 推注:10 U iv
	2. 推注:10 U ivV 30min 后

iv. 静脉注射,Ⅰb≈0.454kg

溶栓的主要并发症是出血。对肺栓塞溶栓的潜在益处,必须权衡大出血危险的增加。总之,与单纯应用肝素相比,溶栓引起的出血危险增加了2倍(表 63-9)。颅内出血的危险性为1%～2%。因此,对动脉血压正常,无右心功能不全的低危肺栓塞患者,不应采用溶栓治疗,因为出血的危险大于肺动脉再灌注的获益。溶栓的绝对和相对禁忌证见欧洲心脏学会工作组拟定的肺栓塞指南。

肝素应在溶栓药滴注完成后应用。aPTT 低于正常上限的 2 倍,则开始给予肝素,无需负荷量。假如 aPTT 超过此数值,则每 4h 重复测量,直至达到应用肝素的安全指标。

相对于有症状的肺栓塞者,对于无肺栓塞的深部静脉血栓栓塞患者的溶栓治疗,存在较多的争议。急性深部静脉栓塞应用溶栓治疗可降低静脉炎后综合征的发生率,但增加了出血的危险。对于近端深部静脉栓塞造成肢体明显肿胀的患者,如没有禁忌证应考虑行全身性溶栓治疗。

表 63-9 肺栓塞溶栓与单纯肝素治疗发生大出血的相对危险性试验分析

研究	肝素/溶栓		相对危险性(95%CI)
	n/*n*	大出血(*n*/*n*)	
UPET,1973	78/82	11/22	1.90(0.99～3.66)
Tibbutt,1974	17/13	1/1	1.31(0.09～19.0)
Ly,1978	11/14	2/4	1.57(0.35～7.06)
Marini,1988	10/20	0/0	—
PIOPED,1990	4/9	0/1	1.5(0.07～30.59)
Levine,1990	25/33	0/0	—
PAIMS2,1992	16/20	2/3	1.2(0.23～6.34)
Goldhaber,1993	55/46	1/2	2.39(0.22～25.54)
Jerjes-Sanchez,1995	4/4	0/0	—
MAPPET-3,2002	138/118	1/5	5.85(0.69～49.35)
综合分析	358/359	18/38	2.11(1.23～3.62)

2. *局部溶栓治疗* 对急性肺栓塞,周围静脉途径是给药的主要方法。很多学者应用标准或小剂量溶栓剂肺动脉内滴注,以使血凝块附近达到高浓度的药物。

血栓内注入溶栓药的效果可能优于仅在肺动脉内注入溶栓药。血栓内注入溶栓药技术已应用于肺栓塞的动物模型及其患者,增强了溶栓效果。使用较常规剂量低的 t-PA 或链激酶,经导管嵌入巨大栓子内直接给药 10～20min,与肺动脉内注入小剂量溶栓药联合治疗,效果优于常规静脉给药,特别是对溶栓有禁忌的患者。

(五)经导管碎栓术和栓子切除术

介入性碎栓术或同时行栓子切除术,可代替全身性溶栓或手术取栓术。如果出血危险性不高,导管碎栓术可与局部或全身性溶栓联合应用。

目前还没有理想的针对肺栓塞的导管。某些碎栓和手术取栓术的装置已在大面积肺栓塞患者中进行了测试(表 63-10)。多数装置是有效而安全的,可挽救巨大"凝块"患者的生命。但还没有对这些装置进行大规模的对照性试验,所以市售的装置都存在很大的局限性。

导管引导技术已成功用于髂部急性深部静脉血栓栓塞,用尿激酶 140 万～1 600 万 U 在平均 30h 内滴注。从国家登记的应用局部、导管引导的髂部血栓治疗的结果显示,该方法成功率较高。

表 63-10 肺栓塞行导管碎栓术与栓子切除术所用器械

器械	机制	危险性/缺点
Greefield 导管	抽吸栓子切除术	陈旧性栓子无效
猪尾导管	经猪尾导管旋转粉碎	末端大栓子形成
Amplatz 器械(栓子切除机)	经高速旋转蜗轮使栓子离析	末端微栓形成,溶血
Angioget	经高压盐水注射栓子切除术(Venturi 文丘里效应)	陈旧性栓子无效
水解器	液体流变学效应的栓子切除术	陈旧性栓子无效

(六)手术栓子切除术

应用体外循环行急诊肺动脉栓子切除术,是急性大面积肺栓塞伴有如下症状时的有效治疗方法:①出血危险性高;②右心栓子;③房间隔缺损或卵圆孔未闭具有发生体循环栓塞(矛盾性栓塞)危险者。

71名急性肺栓塞患者应用体外循环行栓子切除术者,院内死亡率为29%。然而,术前无心脏骤停患者的死亡率为11%。在另一项对29名巨大面积肺栓塞患者行急诊栓子切除术的研究中,对搏动的心脏未行主动脉横断钳夹术,其总的死亡率为11%(图63-10)。



图63-10 从一例58岁大面积肺栓塞并休克患者切除的大块的血栓行紧急体外循环栓子切除术后,患者恢复良好

(七)支持疗法

当怀疑低血压和(或)严重的低氧血症与大面积肺栓塞有关时,应立即开始给予支持疗法。快速静脉滴注生理盐水,但应谨慎,因此时右心功能往往已经明显受损。大面积肺栓塞患者,如果血压不能快速恢复,宜选用多巴胺或去甲肾上腺素等血管活性药物。死亡多由于大面积肺栓塞导致的右心衰竭所致,而应用多巴酚丁胺可增加右心室输出量。升压药如去甲肾上腺素与多巴酚丁胺联合应用,效果可能较为理想。对发生呼吸衰竭者,可行插管及机械通气治疗。

七、慢性血栓栓塞性肺动脉高压

少数急性肺栓塞患者,由于残存的血栓栓塞的范围不断扩大,肺血管床负担加重,从而造成血栓栓塞性肺动脉高压。至少50%的慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者没有明确的深部静脉栓塞或肺栓塞史,该特点很大程度上妨碍了诊断。多数患者没有可见的凝血异常。劳力性呼吸困难和疲乏是最常见的主诉。这些非特异性的表现延误了正确的诊断。物理检查常有右心室抬举样搏动,P_2亢进,右心室第三心音,三尖瓣反流伴肺动脉高压。20%的患者,肺部听诊可闻及一种或多种杂音。

胸部放射线检查常显示右心室扩大,主肺动脉扩张。心电图为肺动脉高压改变。动脉血气表现为低氧血症,A-a压差增大,有些患者可能仅有活动后低氧血症。超声心动图检查显示肺动脉高压以及右心室扩大及功能障碍。胸部CT通常可明确慢性血栓,并能显示导致肺动脉高压的其他少见的原因,如纵隔纤维化等。对于慢性血栓栓塞性肺动脉高压,通气/灌注扫描几乎总是能够提示肺栓塞的高度可能性,但偶尔不明显。右心导管和肺动脉造影检查,既可作出明确诊断,也可决定手术的可行性。对慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者,虽然建议应给予抗凝以及置放下腔静脉滤器,但惟一能消除症状及延长寿命的方法就是手术治疗。位于圣地亚哥的加利福尼亚大学作为领导中心,对2 000多例慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者手术治疗效果进行了评价。手术治疗的理想人选为纽约心脏学会分类心功能Ⅱ、Ⅲ级的患者。

经胸骨正中切开的肺动脉血栓血管内膜切除术,在循环阻断期间行体外循环的深低温麻醉,总死亡率不断降低,目前已经低于5%。对不能行手术治疗的患者,可考虑行肺动脉球囊成形术(Percutaneous ballon pulmonary angioplasty, BPA)(图63-11)。极少行肺移植,但对位于太远端而又不能取出的栓子,可以考虑行肺移植。

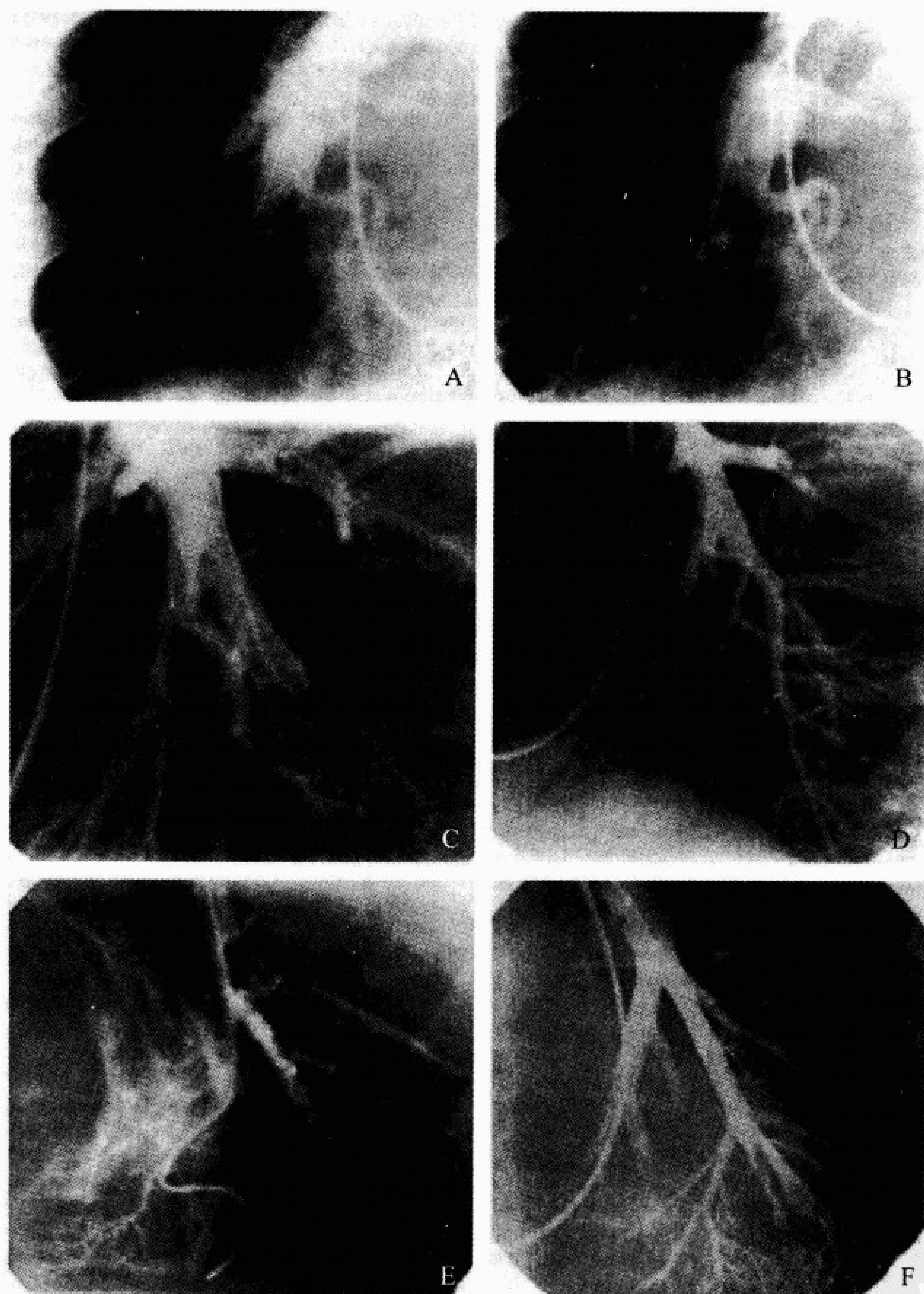


图 63-11 经皮球囊肺动脉成形术可代替手术取栓，治疗慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者

血管造影显示闭塞(A,C)和狭窄(E)的下叶肺动脉段。横向对应图片为经皮球囊肺动脉成形术成功后，血管造影的结果对照(B、D和F)

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 64 章　慢性肺心病

E. Clinton Lawrence/Kenneth L. Brigham

（林静娜　译　孙静平　校）

一、历史 / 1509
二、定义 / 1510
三、发病率 / 1510
四、病因学 / 1511
五、肺血管阻力增高的病理生理 / 1512
（一）持续性肺血管收缩 / 1512
（二）肺血管床横截面积的丧失 / 1513
（三）肺大血管阻塞 / 1513
（四）慢性肺血流增加 / 1514
（五）肺血管重构 / 1514
六、右心室对肺血管阻力升高的反应 / 1514
（一）正常右心室的结构与功能 / 1514
（二）右心室重构：结构和功能 / 1515
七、临床表现 / 1517
症状 / 1517
八、物理检查 / 1517
（一）心电图 / 1517
（二）胸部 X 线检查 / 1517
（三）超声心动图检查 / 1518
九、诊断性评估 / 1518
（一）策略 / 1518
（二）鉴别诊断 / 1518
（三）特殊诊断方法 / 1519
十、治疗 / 1520
（一）补充性氧疗法 / 1520
（二）一般治疗 / 1520
（三）特殊治疗 / 1520
（四）肺血管扩张药治疗 / 1521
（五）肺移植 / 1521
十一、预后 / 1523

一、历　史

1931 年，Paul Dudley White 在他的第一版心脏病教科书中，写了“肺心病——肺源性心脏病”一章。阐述了肺心病的概念，他扩充了“肺气肿心脏病”的概念，将肺心病定义为由于原发性肺部疾患引起的右心室病变，以区别于二尖瓣或左心室疾病变导致的右心病变。因此，肺心病最具代表性的特征为：肺循环阻力增加导致的肺动脉高压（pulmonary hypertension，PH）。White 将这个过程分为两方面：①由肺和相关结构的疾病导致的肺小血管损伤（小动脉和毛细血管）；②极少见的较大肺动脉的闭塞性动脉内膜炎，通常原因不明，但偶尔可由梅毒引起。在以后的版本中，他在这章中又增添了急性肺心病，并且在 70 多年前出版的第一版专著当中就精确而前瞻性的介绍了肺心病的病因学、病理学和临床表现，这些内容直到今天都适用。

尽管肺心病一词是由 White 普及推广的，但是肺部疾患影响右心室（right ventricular，RV）功能的概念已经延续很长时间了。比如 William Osler 指出，“肺内任何数量血管的闭塞，例如出现肺气肿或肝硬化时，由于增加了肺循环的阻力，继而导致右心室肥厚。”

二、定 义

肺心病定义为肺脏结构或功能的变化而导致的心功能障碍。因为肺脏介于左、右心室的心血管循环之间,因此肺脏结构或功能的变化就会选择性地影响到右心室的功能。

肺心病的定义不够统一。有些定义为临床医师提供了实用的疾病分类,但更多的是以器官的结构或功能变化为基础定义的。1963 年由世界卫生组织(WHO)总干事指定的专家委员会,做出了最概括而清晰的肺心病定义。此定义为影响肺脏功能和(或)结构的疾病导致的右心室肥厚,这些疾病不包括左心或先天性心脏病所引起的肺脏改变。

急性右心室扩张,即急性肺心病为右心室扩大,室壁伸展变薄。最常见于大面积肺栓塞(本书第 63 章已经介绍)。本章主要介绍慢性肺心病,特征为右心室肥厚,最后出现扩张及右心衰竭。

正常情况下右心室适应于低阻力泵血,而肺心病患者的右心室需要适应高容量的肺循环血管床所造成的过度负荷。RTH Laennec 于 19 世纪初期,在他的胸部疾病专题讨论中,从大体解剖学方面对各种肺部疾患的病理学,及心脏扩张及肥厚时的右心室所见进行了精准地描述。

引起慢性肺心病的最终共同的病生理改变为肺动脉高压,即肺循环血流阻力的慢性增加。与体循环高血压不同,肺动脉高压的临床诊断困难,在作出明确诊断之前,肺血管压力升高可能已经持续很长时间。临床上,常常在出现右心室功能障碍后,才对原发性或继发性肺动脉高压作出诊断(例如肺心病)。与过去相比,新近的非介入技术为我们提供了有关肺循环功能的更多信息。然而,对早期可疑的肺动脉高压,作出明确诊断,很大程度上仍要依靠经验丰富的临床医师。

尽管引起慢性肺心病的肺部疾患有很多种分类方法,本章是根据造成肺血管阻力增加的机制进行分类。

三、发 病 率

慢性肺心病的发病率以及直接由于肺部疾患而导致的右心室功能不全的发病率和死亡率均难以估计。当肺部疾患的治疗极为重要时,常常需要介入性方法明确诊断。为了评价肺心病的发病率,临床上应从慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)的资料进行评估,因为它是肺心病的最常见的原因。

目前全世界的 COPD 总患病率估计为 4 亿人。1999 年,美国有 731 000 被诊断为 COPD 的患者住院,住院率为 25.9 人/10 000 人。2000 年,美国有 123 550 人因 COPD 死亡。根据 WHO 的报告,1998 年的美国总死亡人口中,因 COPD 死亡者占 4.8%。全世界范围内,这个问题更为引人注目。WHO 估计,在成员国中,COPD 占总死亡的 4.73%(表 64-1)。2001 年全世界每 10 万人口中,就有 43 人死于 COPD。

表 64-1 全世界慢性阻塞性肺疾患的死亡率

世界卫生组织所辖区域	总人口	总死亡数	慢性阻塞性肺病死亡数	慢性阻塞性肺病总死亡率(%)	死亡数/100 000
非洲	655 476 000	10 680 871	116 045	1.09	17.7
美洲	837 967 000	5 910 811	221 682	3.75	26.5
中东	493 091 000	4 156 667	88 318	2.12	17.9
欧洲	874 178 000	9 702 763	284 581	2.93	32.6
东南亚	1 559 810 000	14 466 690	614 555	4.25	39.4
西太平洋	1 701 689 000	11 636 373	1 347 093	11.58	79.2
总和	6 122 211 000	56 554 175	2 672 274	4.73	43.6

世界卫生组织:预防和控制慢性呼吸系统疾病的综合处理的意见。WHO,2001:6

据估计,高达14%的COPD患者是由继发性肺动脉高压所致。继发性肺动脉高压导致右心衰竭的比率尚不清楚。英国的一项研究估计,有0.3%的人口动脉血氧张力低于7.3kPa(55 mmHg),同时经肺功能检查有明显的气道阻塞。根据这些资料预计,在英格兰和威尔士,将有60 000患者有发生继发性肺动脉高压的极高危险。并强调,在这些患者当中,肺心病的发病数难以统计。

已经获得的流行病学资料证实,在全世界范围内,导致慢性肺心病的疾病是影响人类健康的重大问题。可以肯定的是,慢性肺心病是这些疾病发病和死亡的主要原因。

四、病　因　学

影响肺脏结构和功能,造成肺血管阻力增加的疾病,都直接或间接的影响肺的气体交换功能。进而,导致不同程度的肺动脉高压。任何原因引起的持续性肺动脉高压达到一定的程度和时间即可引起肺心病。

有关肺动脉高压在第62章中已经详细讨论。因此,了解肺动脉高压的病因,及其与右心和肺功能障碍的病理生理是认识肺心病的基础。表64-2列出了可能造成慢性肺心病的病理生理分类。

这种分类方法可能有些武断。事实上,在表64-2中所列疾病的致病机制上有很多重叠。了解各种基本机制、导致肺血管阻力不可逆性增高和肺血管床重构间的相互关系,对进行分类可能更精确。图64-1的维恩图解阐明了这个概念。

表64-2　引起慢性肺心病的肺部疾患的病理生理分类

病理生理机制	疾病
持续性血管收缩	高海拔居住者
	低通气综合征
	胸廓畸形
	原发性肺动脉高压
血管床截面积丧失	血栓栓塞性疾病
	肺气肿
	肺切除术
	纤维化性肺疾病
	囊性纤维化
大血管阻塞	肺静脉外在性受压
	纤维性纵隔炎
	腺体肿大/肿瘤
	肺静脉闭塞性疾病
慢性血流增加	Eisenmenger's综合征
血管重构	原发性肺动脉高压
	继发性肺动脉高压
	胶原血管病
	囊性纤维化

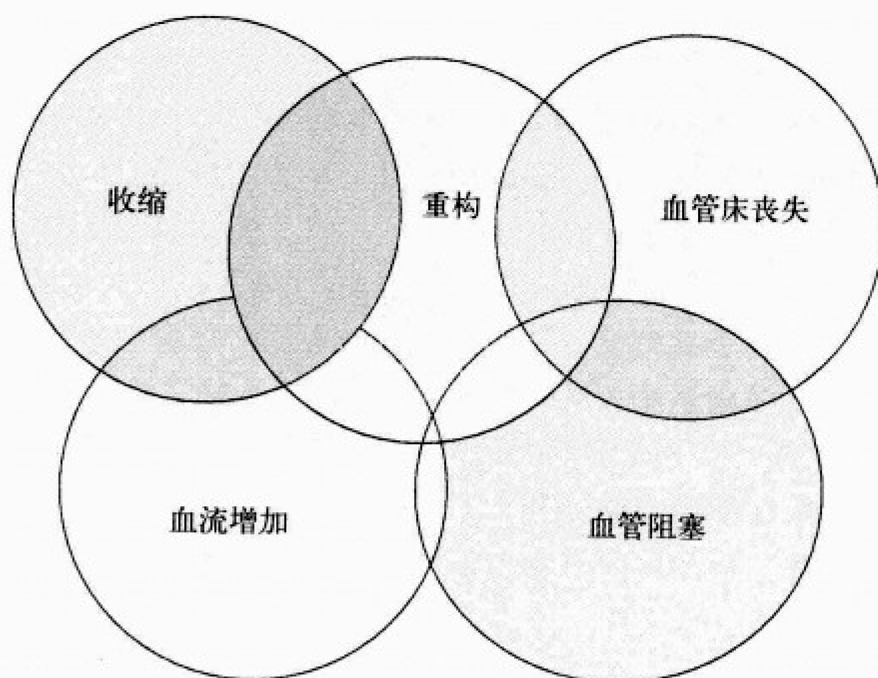


图 64-1 肺动脉高压病理生理机制间关系的维恩(Venn)图解

五、肺血管阻力增高的病理生理

(一)持续性肺血管收缩

肺脏具有不断的从循环的血液中清除二氧化碳,并再进行氧合的功能。氧合的血液随每次心脏搏动送到外周循环。为了有效的完成气体交换功能,肺脏不但要保持血液和巨大的气体交换面积的完整性,而且血液的灌注量也必须与每个气体交换单位的通气量相匹配。在低氧环境下这种通气和灌注的匹配靠肺血管的收缩特性完成(低血氧的反应为全身血管扩张)。由于血液通过血管时依照 Poiseuille's 定律(即血流的阻力与血管内径呈四次函数的关系),这是一个非常灵敏的机制。阻力血管直径的微小变化对血液灌注会产生巨大的影响。

低氧性的肺血管收缩是一种局部现象。在肺通气不良(低氧)的区域,为使气体交换达到最佳化,血流选择性地减少。正常肺血管床容量非常大,而且具有二氧化碳和氧气交换的储备能力,血液从通气差的地方分流到通气好的区域,为全身提供氧合的动脉血,不会使肺血管总的阻力增加。图 64-2 解释这种现象。

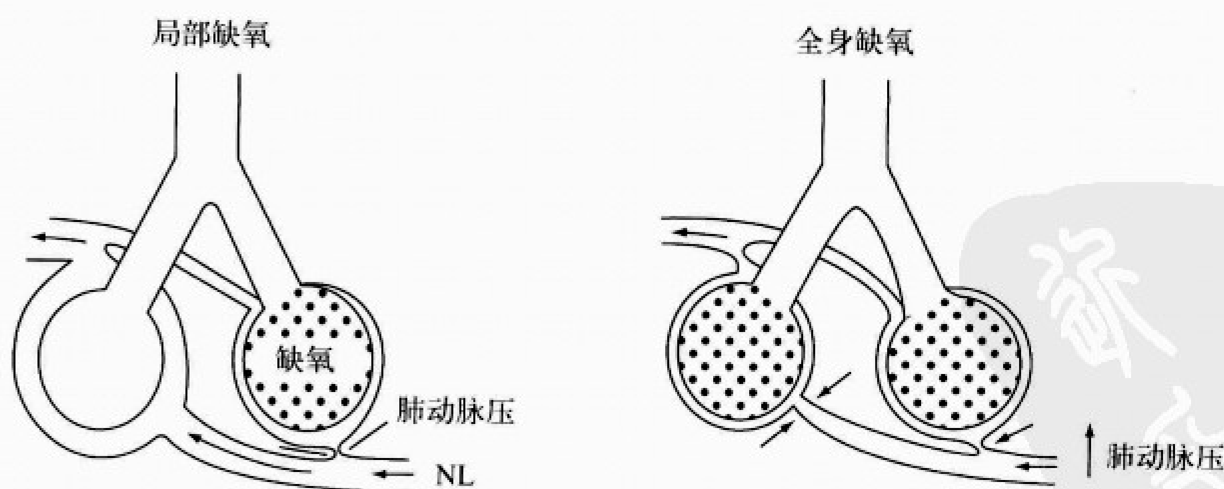


图 64-2 肺泡低氧时的肺血流动力学图解

局部缺氧引起部分血管收缩,使血流与通气匹配。长期全身缺氧引起全肺血管收缩,导致肺动脉高压。PA. 肺动脉;NL. 正常肺脏

在全肺（或大部分）都处于低氧状态时，肺循环的血管发生收缩，肺血管阻力必然增加，并导致肺动脉高压。以上情况，说明了生活在高海拔地区的人们，由于低气压下长期吸入氧气不足的空气，发生持续性肺动脉高压（肺心病）的原因。中心性通气动力降低或由于胸廓畸形导致的肺变形，都会使肺泡通气不良，造成缺氧。如果缺氧达到一定程度，低氧性血管收缩反应会导致肺动脉高压。这种慢性通气不良导致的慢性肺心病，在狄更斯所著"Pickwick Paper"中的插图"胖男孩"，就患有肥胖-通气不足（也称 Pickwick）综合征。右心衰竭的末梢水肿表现，在狄更斯的文章和图解中都有描写。

（二）肺血管床横截面积的丧失

血流通过肺血管的阻力取决于每个阻力血管的直径以及血管床横截面积的总和。如果血管床面积大幅度降低，则会发生肺动脉高压。

显然，假如血管床总量减少，血流阻力定会增加。这种关系在肺脏不是呈陡直的，因为，肺血管床容量巨大，可以允许一定数量被灌注的血管床减少，而不出现血流阻力增高。肺切除术造成的肺血管床减少，就是最典型的例子。图 64-3 是一组动物的研究结果，观察切除动物不同数量肺组织后，对血流动力学的影响。肺组织数量即使减少一半，肺动脉压力也可以不升高。这个结果和人类肺切除的临床发现是一致的。如果未切除的肺本身正常，切除一侧整叶肺后，在休息时也不会引起肺动脉高压。一旦肺血管床容量的减少超过一定量，肺血管床的量将与肺动脉压呈陡直关系。从图 64-3 的试验结果中，可以看出切除过多肺组织后，肺动脉压急剧升高。人类肺切除后，在剩余的容量减小的肺血管床内肺血流量增加，于运动时可能发生肺动脉高压。

临床上肺血管丧失最为常见，余下的被灌注的血管在功能或是结构上都可能不正常。例如，慢性肺动脉血栓性疾病（COPD）的肺组织破坏使血管床面积减少，通气不良的结果可能导致灌注血管床收缩。肺动脉血栓直接阻塞肺血管，未闭塞的血管也可能由于激素介质的释放发生收缩。慢性肺动脉血栓性疾病也可引起肺血管床的重构，及不可逆的肺动脉高压和慢性肺心病。

休息状态下 COPD 患者的肺动脉压可能正常，运动后会升高。图 64-4 为 COPD 患者休息时肺动脉压的范围。运动时肺动脉压的增加与休息时的肺动脉压呈线形关系。休息时压力正常，运动后压力升高，表明肺血管床容量减少。正常情况下，局部缺氧或肺动脉血流量增加等生理性变化易于被代偿；在肺血管床容量减少时，剩余的血管床丧失了血流动力学的储备力，导致右心室后负荷增加，引起慢性肺心病。

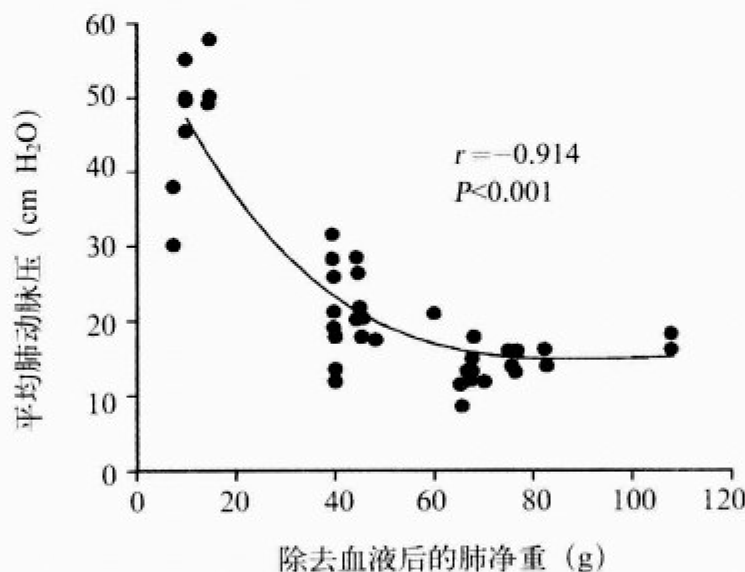


图 64-3　不同肺组织切除后，对麻醉羊肺动脉压的影响

肺组织切除约一半后，休息时肺动脉压不升高。当肺组织被切除到一定量足以引起肺动脉高压后，肺动脉压的升高与肺组织灌注量呈陡直关系。1cm H_2O≈98.07Pa

（三）肺大血管阻塞

巨大栓子造成的肺动脉近端闭塞是引起急性肺心病的最常见原因。然而，纵隔病变累及肺大血管却更是隐患。

肿大的纵隔淋巴结或肿瘤可直接压迫肺动脉或肺静脉。另外，少见而致命性的纤维性纵隔炎，当不断生长的肿块侵犯肺动脉或静脉（或气管）后，可造成进行性的血管闭塞。肺动脉阻塞后，右心室必须克服阻塞造成的阻力，才能泵出血液，这种情况与肺动脉瓣狭窄，或右室流出道肥厚造成的狭窄时所出现的生理变化是相似的。如果肺动脉阻塞呈慢性持续性的发展，即使肺组织本身正常，也可以导致慢性肺心病。肺静脉的梗阻也可造成肺血管阻力的增高，这种情况下，肺的微血管同样承担增高的压力。肺微血管阻力的增高与左心衰竭或二尖瓣狭窄对右心影响的情况相同。是

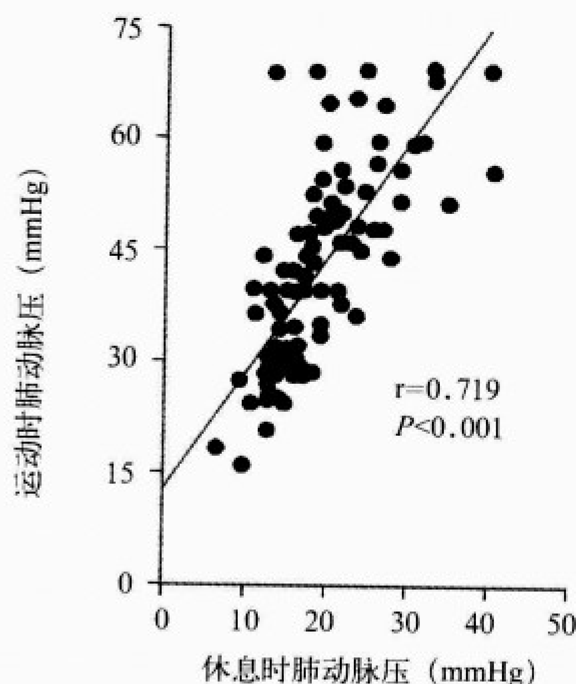


图 64-4 一组 COPD 患者休息和运动时的肺动脉压，并显示休息时肺动脉压力分布广泛

运动与休息时肺动脉压呈线性关系。1mmHg≈0.133kPa

否可导致慢性肺心病，取决于梗阻的程度和时间。

（四）慢性肺血流增加

早期关于慢性肺心病的定义，不包括先天性心脏病，即流经肺循环血流的慢性增加，使肺血管床的结构和功能发生改变而导致的病理生理变化。这种情况临床上最常见于左向右的分流（如间隔缺损），不经过体循环直接进入右心。单位时间内右心室必须排出大量的血液（除静脉回流血以外，再加分流的血液），以维持对外周器官的血液供应。

肺血管流量的增加，可导致肺循环的重构及进行性肺动脉高压。在重构的过程中血流的增加直接影响某些因子的表达，从而改变了血管的结构。慢性肺血流增加的动物模型研究证实，血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）及其受体，β 转换生长因子（transforming growth factor beta，TGF-β）和促细胞生长素，黏蛋白-C 及基质金属蛋白酶等，在肌性血管内表达升高。升高的线性切应力作用在培养的肺血管内皮细胞，可诱导细胞支架重构及其他内皮细胞的改变。在实验性肺血流增加的情况下，内皮依赖性肺血管舒张受损。在这种情况下，维持肺血管低阻力的正常体内平衡机制丧失，是造成持续性肺动脉高压的主要原因。

持续性肺血流增加和肺动脉高压不断恶化的最终结果就是通过分流出现的逆向性血流。当肺血管阻力增加时，右心压力增加，最终接近体循环水平，压力阶差逆转，造成右向左侧的分流。临床上，这种情况称为“埃森曼格综合征（Eisenmenger's complex）”（见第 73 和第 74 章）。虽然这种综合征的患者，比其他原因所致的肺动脉高压的患者更能耐受右心压力的升高，但最终都会出现右心衰竭，慢性肺心病。

（五）肺血管重构

基础血流阻力低，血管床容量大，为达到通气与血流匹配而再分配血流，是正常肺循环的重要功能。某些导致肺动脉高压的疾病，使以上功能受损，从而引起肺动脉循环的重构。

肺血管重构的最明显的例子是原发性家族性、遗传性或偶发的肺动脉高压（见第 74 章）。这种致命性疾病的病因仍不清楚。虽然骨成形蛋白受体-2（TFG-β 受体超家族之一）基因编码异常是造成某些家族性原发性肺动脉高压的原因（见第 9 章）。但是这种遗传倾向与肺动脉高压发病的确切关系尚不十分清楚。某些疾病功能性改变的结果，引起继发性肺动脉高压，也可出现重构。例如，胶原性血管病，有肺部并发症时就有肺血管的重构（见第 84 章）。

用各种介入方法导致实验动物肺血管阻力慢性升高的研究中，对有关肺动脉循环的重构是如何发生的已有很多认识。重构是个复杂的过程，在解剖学上包括动脉阻力血管平滑肌的肥厚、血管平滑肌向原本非肌性动脉血管的延伸以及内膜增生造成的微血管床丧失。这些结构变化与肺循环血流阻力的增加有关。另外，某些持续性肺动脉高压，有张力性血管收缩因素共同存在。

六、右心室对肺血管阻力升高的反应

（一）正常右心室的结构与功能

正常情况下，相对于左心室而言，因为血液排出的阻力低，对右心室的机械需求较小。与高灌注的体循环相比，肺循环的阻抗很低。对右心室与左心室结构进行比较，可反映两个心室生理需求的差异。正常心脏的横截面，如图 64-5 所示。

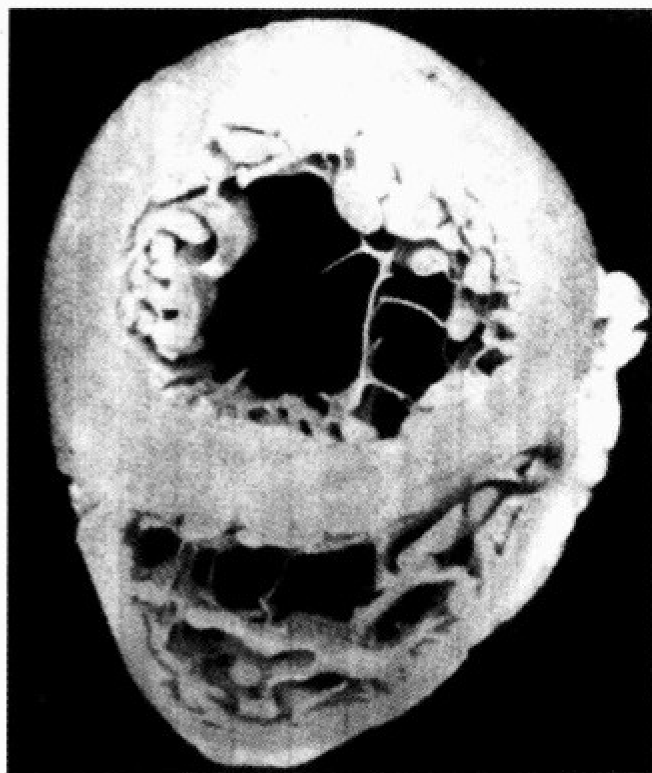


图 64-5 正常心脏大体标本的横截面积，壁厚呈球形的左心室和壁薄呈月牙形的右心室

左心室室壁厚且均匀对称，与此相比，右心室壁较薄，室腔呈月牙形，这是因室间隔凸向右侧所致。两个心室几何形状和室壁重量的差异反映了它们功能的不同。对称而壁厚的左心室适合于产生较高的排出压，壁薄而非对称的右心室则不能。

图 64-6 比较了正常左、右心室对实验性后负荷增加的反应。当主动脉压力增加时（即左心室后负荷增加），左心每搏作功明显增加，但心搏量保持不变。而当肺动脉压（即右心室后负荷）急剧增加时，右心搏出量明显减少，而右心室每搏作功仅轻度增加。须注意的是，图 64-6 中，肺动脉高压的程度，比原发和继发性肺动脉高压患者的肺动脉压低。

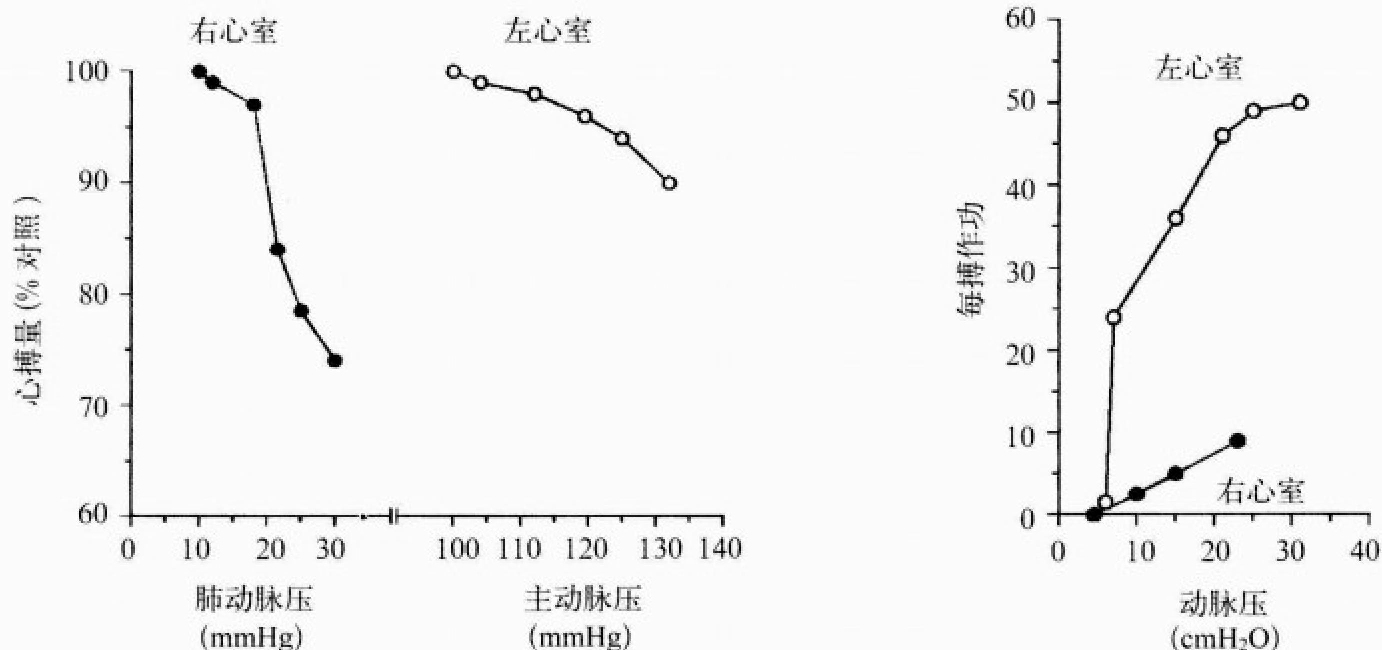


图 64-6 比较正常左、右心室对实验性后负荷增加的反应

(二)右心室重构：结构和功能

右心室后负荷的急性升高，即使为轻度增高也可引起右心室扩张，导致泵功能受损引起右心衰竭——急性肺心病。如果肺动脉压慢性升高，且其升高的程度不足以促发右心室衰竭，则会像左心室一样发生右心室肥厚。图 64-7 为一例死于肺动脉高压患者心脏的横切面，可与图 64-5 的正常心脏相比较。肥厚的心肌和粗大的肌小梁，就像 Laennec 描述的一样。从这个严重病例，不难想象右心室可以承担像体循环动脉压一样高的肺动脉压。

肥厚心室的粗壮外观易于被误导；然而，肥厚的复杂过程并不完全的稳定。因为右心室肥厚是对慢性压力负荷升高的反应，有些变化可导致心室功能不全的出现。这些变化包括心肌细胞的丧失，心肌水肿及继发的纤维化。进而，肥厚的心室变得僵硬，可导致右心室舒张末压升高，使心内膜的血流灌注减少及心肌氧的供需不匹配。除了这

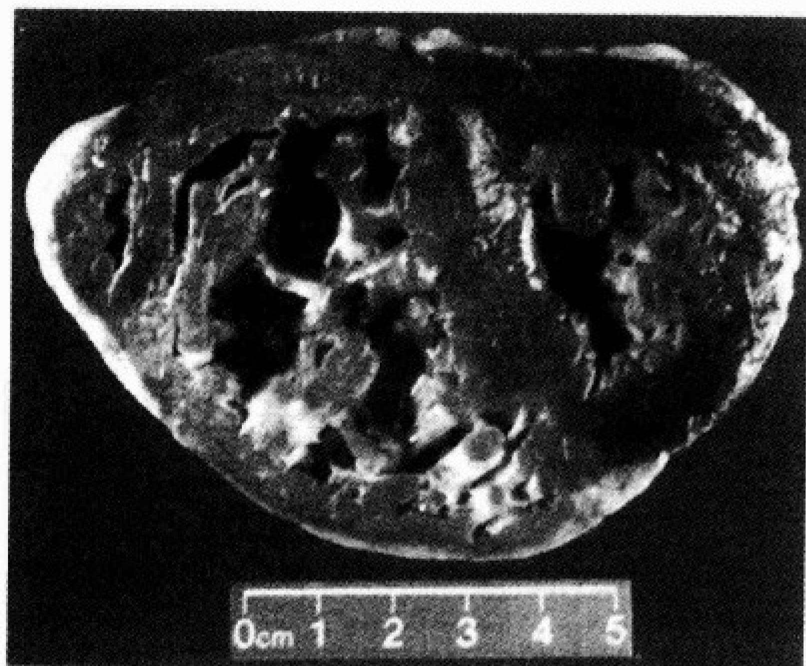


图 64-7 为一例死于肺动脉高压患者的心脏大体标本的横切面，有严重的右心室肥厚

些器官水平的病理改变，肥厚的同时还伴发心肌细胞结构和功能的改变。如必需细胞蛋白的亚细胞水平异位，微小管的改变，钙调节的变化以及肌小节收缩的抑制；这些变化见于实验性右心室肥厚，与人类慢性肺心病的病生理变化的主要部分相似。

随着右心室肥厚的不断进展，持续性肺动脉压的升高或因肺部疾患的病情变化而导致的肺动脉压急剧升高，都会加重泵功能衰竭。一系列变化的结果可造成肥厚的心室扩张，右心室舒张末压升高，从而导致外周静脉压升高，临床上出现末梢水肿。在慢性阻塞性肺病患者中，呼吸衰竭的发作和低氧均可加重右心室功能衰竭以及周围性水肿。这些表现可为暂时性，如果给予有效的治疗，症状可以消失。图 64-8 为 9 名慢性阻塞性肺病患者无水肿及肺部疾患及肺心病加重时右心导管检查的结果。当急性呼吸失代偿发生时，动脉血氧降低，同时伴发肺动脉压和右心室舒张末压显著升高，表明右心衰竭加重。慢性阻塞性肺病患者出现急性周围性水肿，并不总是伴有右心室舒张末压的升高，因此，除了右心衰竭外，这些患者的四肢末梢水肿可能为其他原因所致。

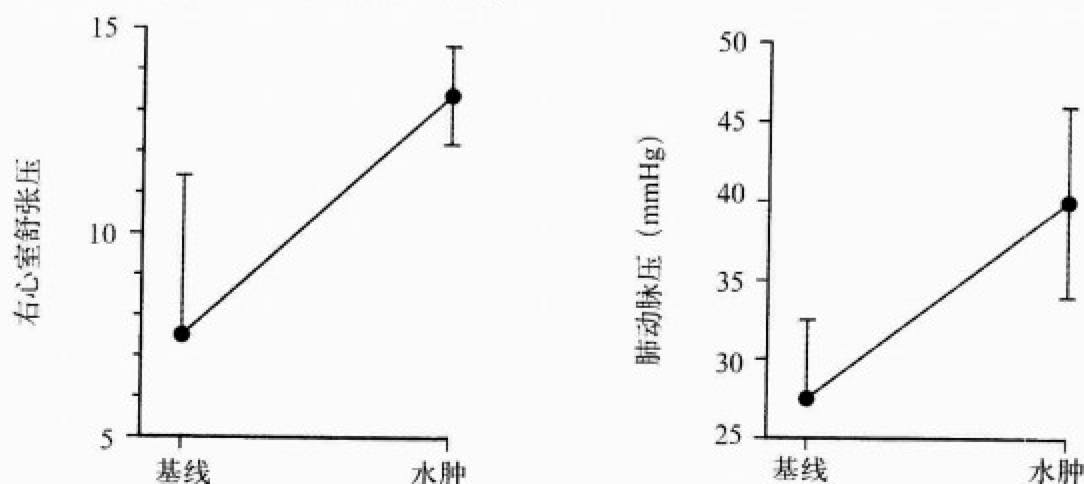


图 64-8 一组 COPD 患者，无外周水肿时和症状加重伴有外用水肿时的右心室舒张末压和肺动脉压（pulmonary artery pressure，PAP）。右心压力升高为肺心病的证据（图中的数据见表 64-4）

原发性右心室异常的独特临床表现为埃森曼格综合征。一组研究报道了埃森曼格综合征（肺动脉高压伴右向左分流）、前埃森曼格综合征（室间隔缺损伴左向右分流）患者及健康胎儿的右心室形态学的评价。研究发现各组的心室形态相同：室间隔扁平，右心室和左心室游离壁厚度相同。结论认为出生后右心室壁厚度的降低，在大量分流情况下不会出现，因此，甚至在机械需求增加时，也能维持右心室的功能。由埃森曼格综合征引起的严重肺动脉高压的成人，右心室功能性的缺乏交感神经支配，最终导致心室衰竭。

右心室肥厚发生后，除了结构和功能的变化外，其他全身因素如对心肌的直接影响或右心室后负荷增加，都可影响右心室功能。任何原因引起的全身性严重缺氧，都会加重肺动脉高压，从而增加右心室的机械需求。继发于慢性低氧反应的红细胞增多症，引起的血液黏滞度增高，将加重肺动脉高压所致的后负荷增加。高碳酸血症可直接影响心肌，使心室在后负荷升高时增加作功的能力受损。因此，伴慢性高碳酸血症和酸中毒的低通气综合征，或当慢性阻塞性肺病患者急性加重时，二氧化碳急性升高，都将增加右心室的机械需

求，对右心室的储备力构成威胁。

七、临床表现

症状

尽管很多不同的肺部疾患都可引起慢性肺心病，但主要的症状为气短，特别是劳力性气短，并呈进行性加重。气短是所有心肺系统疾患的常见症状，所以该症状不能鉴别是原发性肺疾患还是继发性右心室功能障碍所致(如慢性肺心病)。肺心病的其他非特异症状包括乏力、心悸、非典型性胸痛、下肢水肿、眩晕甚至晕厥。事实上，肺心病的症状就是肺动脉高压的症状(见第62章)。然而，与雷诺现象一致的主诉，提示为结缔组织疾患或原发性肺动脉高压；有肝脏病史者可能为门静脉-肺动脉高压症；以前有肺栓塞和(或)深部静脉血栓栓塞史者，提示可能为慢性血栓栓塞性肺动脉高压(见第101章)。

八、物理检查

肺心病表现为肺部疾患和肺动脉高压的综合体征(见第12章)。肺气肿的特征为，胸部叩诊鼓音，呼吸音减低伴呼气相延长。很多间质性肺部疾患的体征则为肺容积小伴粗糙的干啰音，叩诊呈浊音，支气管性呼吸音，有杵状指(趾)。皮肤毛细血管扩张可出现于肝硬化或CREST综合征患者；后者可有口周皮肤和手指发紧感(硬皮病)，指(趾)溃疡甚至坏死(见第14章)。关节炎的改变可见于结缔组织病，但最常见于类风湿关节炎。

肺动脉高压的查体发现多出现于疾病严重阶段(见第12章)。然而，肺动脉瓣第二音(P_2)增强，呼气时心尖部第二心音(S_2)分裂是肺动脉高压和肺心病的可靠体征。随着疾病的不断加重，可有胸骨旁左侧抬举，三尖瓣反流和肺动脉反流的(Graham Steele)杂音，明显的颈静脉"A"波。失代偿期肺心病(右室衰竭)的体征，有颈静脉怒张，肝触痛伴肝颈静脉回流征，外周水肿及继发腹水，并常有第三心音及第四心音奔马律。

(一)心电图

心电图异常，有助于肺心病的诊断，但心电图正常不能排除肺心病。进展期肺心病的心电图特征为高而尖的P波(肺性P波)，电轴右偏，右侧胸前导联R波增高，V_1导联R/S > 1而$V_{5\sim6}$导联R/S<1(右心室肥厚)。提示右心室劳损的"$S_1Q_3T_3$"征很常见(见第13章)。

(二)胸部X线检查

肺动脉高压的胸部放射线检查特征(见第14章)包括，后前位(posteroanterior，PA)见心脏扩大，侧位显示正常清晰的胸骨后区域被扩大的右心室占据。右肺动脉直径>16mm，突出的左肺动脉位于主动脉结以下，由于肺血流量减少使肺野貌似外周血管"鼠尾征"(图64-9)。然而，肺气肿的后期伴严重的肺膨胀，或因某些间质性肺病所致的肺容积减小和严重的纤维化，都可能掩盖或弱化上述的某些改变。

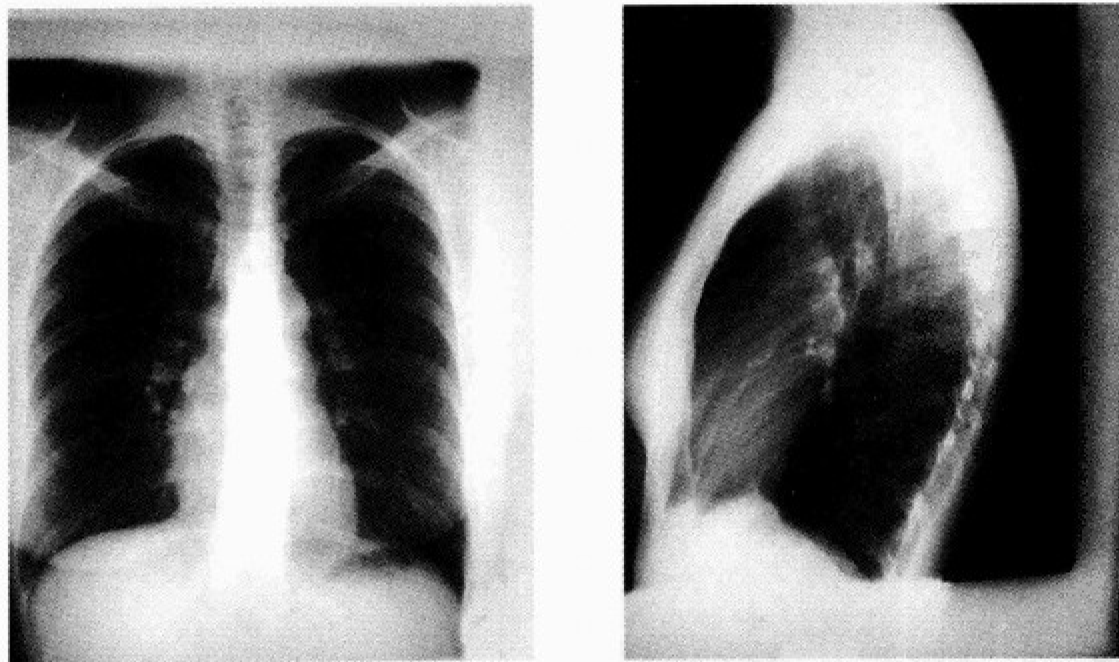


图64-9 原发性肺动脉高压患者的胸部放射线检查

后前位见突出的中央肺动脉及相对的外周血管减少(似切断)，侧位见胸骨后间隙被扩大的右心室占据

(三)超声心动图检查

经胸超声心动图(Transthoracic echocardiography,TTE)检查有助于诊断右心室功能障碍,并可排除左心室疾患、二尖瓣病变、先天性心脏缺损或心肌病变(见第 15 章)。肺心病的二维超声心动图表现,包括右心室扩张和(或)肥厚,及功能减低。一旦出现三尖瓣反流,根据反流速度可以估计右心室和肺动脉收缩压(pulmonary artery systolic pressure,PAPs),公式为:PAPs=($v^2 \times 4$)+CVP(mmHg),CVP 为中心静脉压(central venous pressure)。偶尔情况下,出现肺动脉反流,可据此估计肺动脉舒张压。

九、诊断性评估

(一)策略

慢性肺心病的诊断方法如图 64-10 所示。最基本的方法包括病史、体格检查、心电图和胸部 X 线(后前位和侧位)。当一般检查提示有其他心肺系统疾患时,应行经胸二维和彩色多普勒超声心动图检查。可以评价整体心肌、左心室、心脏瓣膜的功能,并可静脉注入振动后含微气泡的盐水或用彩色多普勒诊断心内分流(见第 15 章)。超声心动图证实有右心室功能障碍和肺动脉高压,如果没有上述的其他异常,则足以诊断肺心病。某些病例于运动后即刻的超声心动图显示右心室功能异常,而休息时则可能无异常表现。

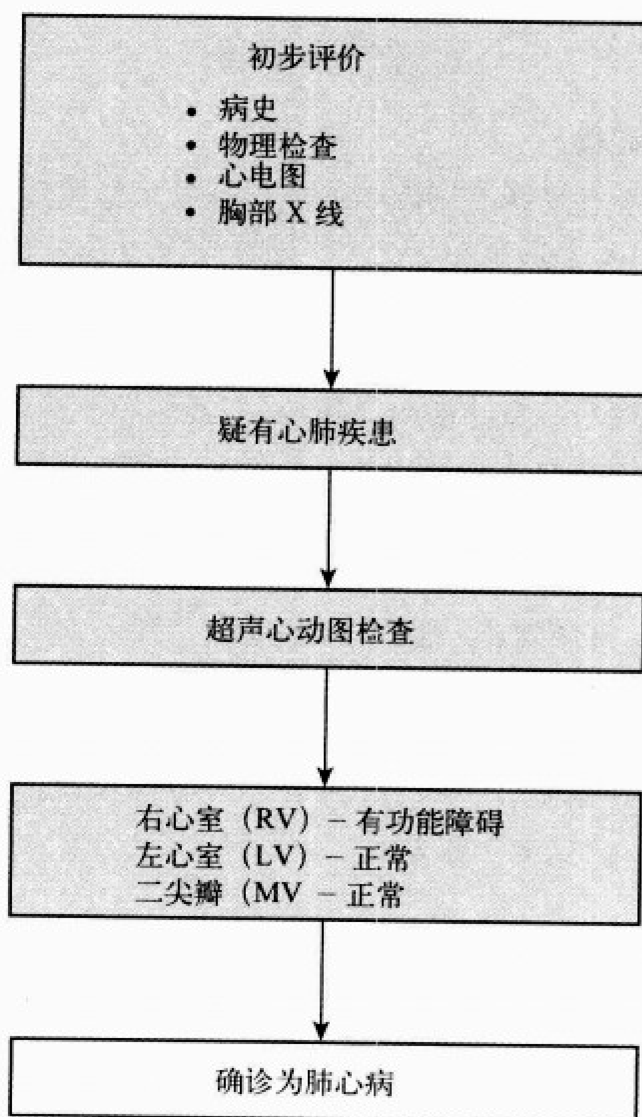


图 64-10 诊断性评价。慢性肺心病诊断步骤的图解

RV. 右心室(right ventricle);LV. 左心室(left ventricle);MV. 二尖瓣(mitral valve)

为了明确诊断及完整地评价肺循环的血流动力学,有时需要右心导管检查;检查的主要目的是确定右心功能不全的原因。如图 64-11 所示,急性和慢性肺部血栓栓塞性疾病必需经胸部连续螺旋对比电子断层(CT)(肺栓塞),或肺核素通气/灌注扫描及肺动脉造影检查尽快作出诊断。其他检查包括下肢多普勒超声检查及血 D-二聚体水平检测。一旦明确血栓栓塞的诊断,应立即给予静脉肝素抗凝治疗。

当威胁生命的肺栓塞被排除后,应寻找导致右心室功能障碍的肺部疾患和全身性原因。肺功能检查应包括肺活量、一氧化碳弥散力(diffusion capacity of carbon monoxide,DLCO)、动脉血气。高分辨率 CT 胸部扫描可能有助于诊断间质性肺疾患,有可能避免肺活检。当病史提示有呼吸睡眠障碍(严重打鼾伴呼吸暂停,白天困倦等),应行睡眠监测检查。低氧与肺的病理变化有关,改变呼吸动力,用休息和运动时的血氧定量法很容易对睡眠呼吸障碍作出评价,同时可以在家中行夜间血氧饱和度的监测。血清学检查包括抗核抗体和类风湿因子水平检测,以除外结缔组织病。对于高危人群应行 HIV 病毒抗体检查。如考虑有肝脏疾患,应行甲、乙和丙型肝炎抗体的检测以及肝功能检查。

如果以上所有检查无阳性结果,主要通过对肺动脉高压进行排除诊断。这些已在第 62 章和第 73 章中讨论。

(二)鉴别诊断

除了明确除外的左心或瓣膜病外,慢性肺心病与肺动脉高压的鉴别诊断相同。世界卫生组织于 1998 年在法国 Evian 会议上,发布了对肺动脉

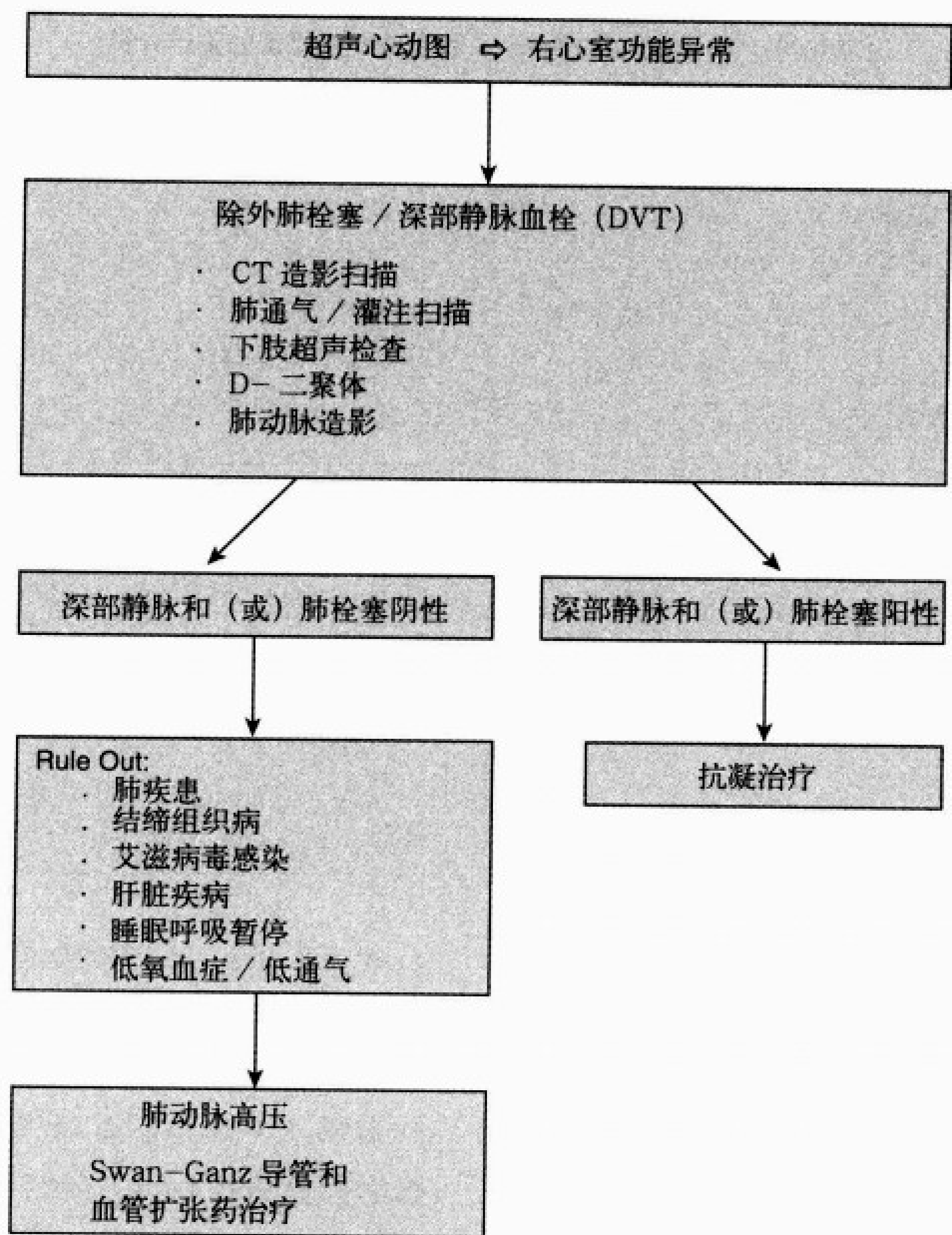


图 64-11 肺心病的评价。图解慢性肺心病患者的临床诊断方法

高压的重新分类，已在第 62 章中讨论。虽然可能的诊断范围较广，但他们可能多从临床目的考虑。新分类为：①肺实质病变；②肺血管病变；③全身疾患；④低氧性血管收缩（表 64-3）。图 64-10 和图 64-11 所列的诊断步骤将缩小病因学的诊断范围。

（三）特殊诊断方法

（1）食管超声心动图（TEE）：有些临床情况，经胸超声心动图不能准确诊断二尖瓣及房间隔的病变，食管超声心动图可对诊断提供有价值的信息（见第 15 章）。通过手术纠正严重的二尖瓣狭窄或反流以及房间隔缺损，可使肺动脉高压和肺心病得以改善。

（2）右心导管：临床上，单纯经胸超声心动图或结合食管超声心动图的检查结果，足以作出肺心病的诊断（见第 15 章）。有时需行右心导管以及不同水平的血氧饱和度的检查，以明确是否有先天性心脏缺损，如心室或心房间隔缺损及动脉导管未闭，并且除外肺动脉瓣或肺动脉狭窄。

通常，在床旁用顶端带球囊的“Swan-Ganz”导管可直接测量肺动脉压。可测量右心房、右心室压力、肺毛细血管楔压（pulmonary capillary wedge pressure，PCWP）；肺和外周血管阻力及心排血量和心排血指数。除了提供诊断和预后的信息外，还可评价应用血管扩张药的血流动力学疗效。

（3）心脏磁共振影像（MRI）：虽然超声心动图足以评价右心室功能，但心脏 MRI 可能更敏感；心脏 MRI 可提供心脏室腔和瓣膜病变更为详细的资料，很多情况下可避免心导管检查（见第 22 章）。

表 64-3 肺心病的鉴别诊断。慢性肺心病原因的临床分类

Ⅰ.肺实质病变	B. 大血管病变
A. 阻塞性肺疾患	1. 慢性血栓栓塞性肺动脉高压
1. 慢性阻塞性肺疾患	2. 肺动脉狭窄
2. 囊性纤维化	3. 外在压迫性病变
3. 支气管扩张	Ⅲ.全身性疾病
B. 间质性肺疾患	A. 结缔组织病
1. 特发性肺纤维化	1. 系统性硬化
2. 结节病	2. 系统性红斑狼疮
3. 结缔组织病	3. 类风湿关节炎
4. 其他	4. 其他
Ⅱ.肺血管疾病	B. 结节病
A. 微血管	Ⅳ.低氧血症
1. 肺动脉高压	A. 高原
2. 镰刀形细胞病	B. 肺泡低通气
3. 血吸虫病	C. 睡眠呼吸障碍
	D. 神经肌肉疾病

十、治疗

(一)补充性氧疗法

任何引起肺心病的疾患,及肺泡低氧使局部肺血管代偿性收缩,从而加重病理进程。基于这个事实,临床上对肺心病患者吸氧的标准低于其他疾病。肺心病病人的标准为动脉氧分压(PaO_2)<7.9kPa(59 mmHg)或动脉氧饱和度(SaO_2)<89%,其他疾病为 PaO_2<7.3kPa(55 mmHg)或 SaO_2<88 %。吸氧治疗应针对每一位肺心病患者的个体情况决定。是否需要吸氧应根据休息和活动时的血氧饱和度;对活动时血氧含量正常但有睡眠呼吸障碍病史的患者,应行夜间血氧饱和度的监测。

吸氧有多种途径,但鼻导管吸氧最易行,每分钟数升足以保持 SaO_2<90%和(或)PaO_2<8.0kPa(60 mmHg)。给予便携式吸氧很重要,它使患者可以在条件允许时尽可能地活动。有效的氧气湿化有助于避免通过鼻导管的氧气太干燥。在某些需氧量大的患者,为了使血氧饱和度保持在较高水平,需经气管导管给氧;最大氧流量为6L/min。

(二)一般治疗

肺心病治疗包括利尿药、抗凝药、吸氧,必要时可用洋地黄。合用襻利尿药,如呋塞米(速尿)和保钾利尿药螺内酯(安体舒通)治疗的反应往往较好。已证明抗凝药华法林(苄丙酮香豆素钠)对肺动脉高压患者有益,常常用于由慢性阻塞性肺疾患引起的肺心病。虽然还没有有关华法林治疗其他原因所致的肺动脉高压和肺心病的资料,除非有相对禁忌证(如静脉曲张出血病史、肝功能障碍或咯血史),一般建议应用华法林治疗。与治疗血栓栓塞性疾病和其他心脏疾患的全身抗凝治疗对比,对肺动脉高压及慢性肺心病作为预防性抗凝治疗,国际标准化比率建议为1.5~2.5。洋地黄治疗肺心病的价值有争论,但在失代偿性右心衰竭情况下,应用地高辛治疗有一定的价值。在对比常规和特殊肺血管扩张药治疗的研究中,除了肺动脉高压的一般治疗外,肺动脉高压和肺心病的常规治疗包括洋地黄、钙通道阻滞药和华法林。

(三)特殊治疗

由于肺心病是由某些肺疾患所致,因此应治疗这些基础的原发病变,如果治疗成功,则可改善右心室功能。遗憾的是,对大多数确诊的肺部疾患,如慢性阻塞性肺疾患、特发性肺纤维化和囊性纤维化,药物治疗最多只是延缓病程的发展,多数情况只是针对症状的治疗。戒烟和防止被动吸烟

对所有患者都非常重要;戒烟的慢性阻塞性肺病患者的生存率比仍继续吸烟的患者明显改善。结缔组织疾病和间质性肺病的患者可用免疫抑制药治疗,然而此类疾病只占肺心病的小部分。特发性肺纤维化的治疗非常困难;尽管有报道称,每周注射3次伽马干扰素的治疗可使肺功能和氧合作用得到改善,似给医患带来希望,但是某些接受干扰素治疗的患者病情并无好转。当非肺实质性病变导致的低氧血症为肺心病的病因时,吸氧就是一种特殊的治疗。睡眠呼吸障碍综合征引起的低氧血症,可用正压[持续性气道正压(continuous positive airway pressure,CPAP)或双水平气道正压]面罩吸氧治疗阻塞性睡眠呼吸暂停,通过刺激中枢神经系统,治疗中枢性睡眠呼吸暂停;对肥胖-通气减低综合征应减轻体重。神经肌肉病变引起的低氧血症造成的肺心病,给予吸氧及同时应用正压面罩夜间定时通气、负压体装置或气管切开进行机械通气的治疗有效。慢性栓塞性肺动脉高压及肺心病,应使用华法林终生抗凝治疗;并建议放置下腔静脉滤过器。动脉内膜血栓切除术可用以治疗有中心性多支肺血管血栓的患者(见第101章)。然而,上述的任何一种"特殊治疗"都不能使疾病治愈,肺心病会随着时间不断发展、加重。

(四)肺血管扩张药治疗

各种肺血管扩张药都可用于肺动脉高压所致的肺心病。然而,对其他原因如左心病变或瓣膜病,呼吸系统和(或)低氧血症,以及慢性血栓栓塞疾病引起的肺动脉高压和肺心病,肺血管扩张药治疗无效,因而未获认可,且常常有禁忌。然而,在某些情况下,肺血管收缩药与特异的肺血管扩张药同时应用可能是合理的。伴有肺动脉高压和肺心病的结节病,其临床表现与实际病变程度不成比例的患者,可能对肺血管扩张药治疗有效。如果慢性栓塞性肺动脉高压和肺心病患者,对肺血管扩张药治疗有部分疗效,提示有肺小血管收缩。

各种肺血管扩张药已经用于治疗肺动脉高压和肺心病(见第62章)。20世纪90年代热衷于钙通道阻滞药治疗,当时Rich等证实,原发性肺动脉高压患者对大剂量地尔硫䓬和维拉帕米治疗反应明显,与"无反应"组比较,平均肺动脉压和肺血管阻力下降幅度>20%("反应者"),5年以上预后极好。然而,这些资料仅适用于原发性肺动脉高压患者,而多个中心治疗肺动脉高压患者的资料显示,"反应者"的比例近似10%。钙通道阻滞药对大多数肺心病患者的治疗作用较小。

原发性和其他型的肺动脉高压的药物治疗,已经改为连续静脉注射前列环素及其类似物(epoprostenol、PGI_2、Flolan)。前列环素具有相对特异的扩张肺微血管及抗血小板作用;长期应用可能促进血管重构。前列环素是药物治疗原发性肺动脉高压的"金标准",但对一大组严重慢性阻塞性肺病、肺间质纤维化或低氧引起的肺动脉高压患者的治疗无效。前列环素可用于皮下注射、口服或吸入,但较常规静脉注射的疗效差(见第62章)。

内皮素受体拮抗药(endothelin receptor blockers,ERBs)是最近用于治疗肺动脉高压的药物。内皮素受体阻滞药可阻止强力的血管收缩内皮素-1(ET-1)与肺血管平滑肌细胞上的受体结合,从而使肺血管床舒张。目前有一种内皮素拮抗药投入市场,Bosentan(Tracleer),它可阻止内皮素与其受体A和受体B(ET_A、ET_B)的结合。已经证明,Bosentan能有效的改善肺动脉高压患者的肺功能和血流动力学状态,美国食品和药品管理局已批准用于这些适应证。选择性拮抗ET_A的内皮素受体拮抗药的临床试验已在进行。ET_A受体调节血管收缩,而ET_B可调节内皮素-1的炎症反应及纤维增生作用。口服Sildenafil可能对肺动脉高压有治疗作用。

(五)肺移植

肺移植已经成为多种终末期肺和肺血管疾病患者的一种治疗方法。1981年,斯坦福成功地为一例肺动脉高压和肺心病的患者做了第一例心肺联合移植术。至今,肺移植术已经开展了20多年,心肺联合移植已经被单侧或双侧肺移植取代,双侧肺移植已成为原发性肺动脉高压选择的移植方法。支持肺动脉高压患者进行心肺联合移植术者认为,进展期的肺心病患者右心室极度扩大及收缩功能减退,其损伤是不可逆的。然而,多项研究显示肺移植后右心室立即开始缩小,收缩功能改善,肺血管阻力恢复正常。图64-12描述了右心室的恢复能力,该图为一心功能Ⅳ级(NYHA)

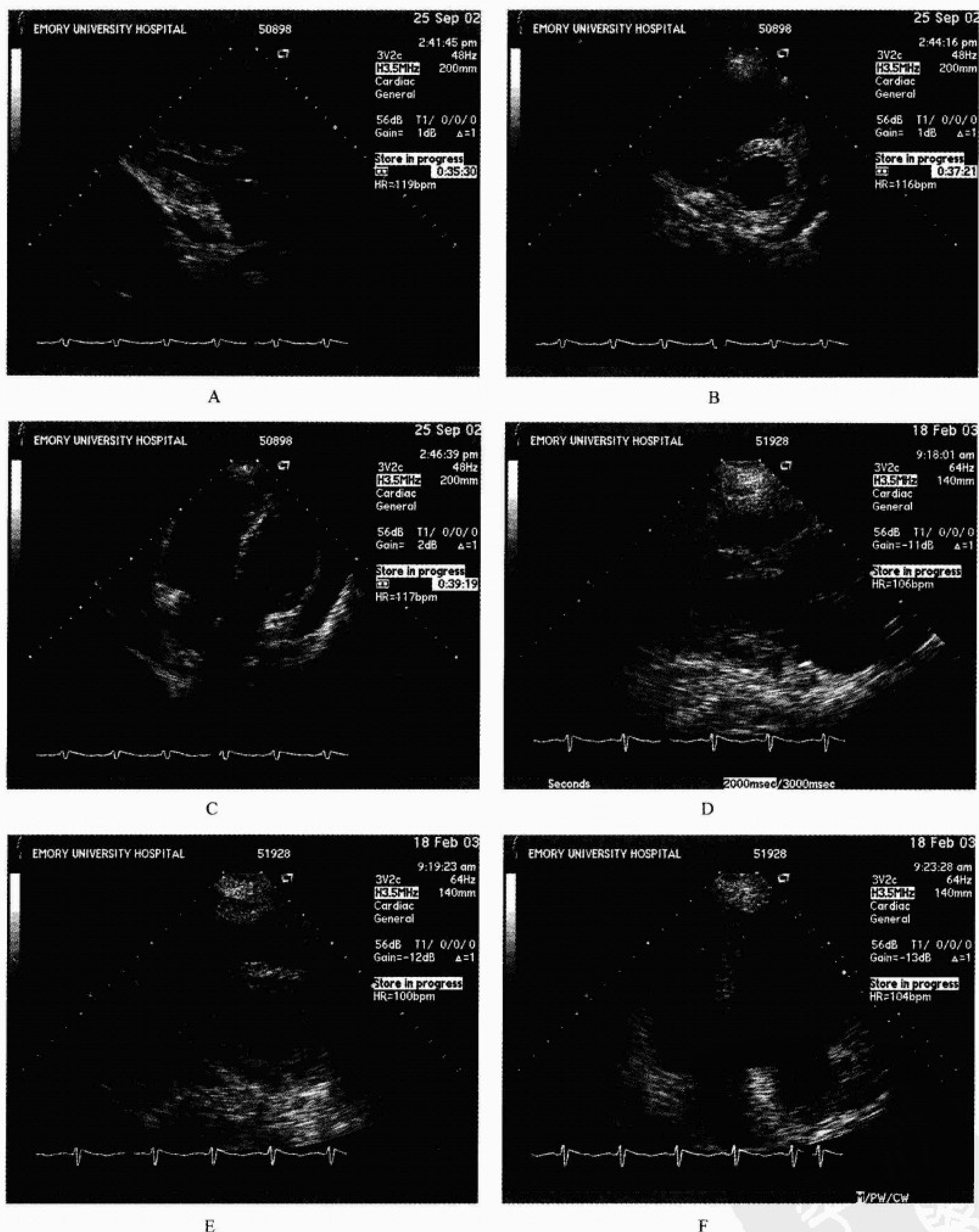


图 64-12 肺移植术后慢性肺心病得到改善

A～C 为原发性肺动脉高压患者术前 2 个月的超声心动图发现。D～F 为移植后 2 个月超声心动图表现。A、D 为长轴切面；B、E 为短轴切面；C、F 为心尖四腔心切面。移植术后右心室较前缩小，右心室对左心室的影响减轻，左心室大小恢复正常

的原发性肺动脉高压患者，在Emory大学医院接受双侧肺移植前后的心脏超声所见。超声心动图显示，严重扩大伴收缩功能减退的右心室，在肺移植手术2个月后明显改善。

十一、预　　后

美国国立健康研究所从20世纪70年代开始，回顾性分析原发性肺动脉高压治疗前的自然病程，并作为评价慢性肺心病患者预后的依据。中位生存率为2.8年，1年、2年和5年的生存率分别为65%、50%和33%。然而，右心导管获得的血流动力学资料表明亚组的死亡率似乎更高。亚组是指平均肺动脉压力＞11.3kPa(85mmHg)，心排血指数＜2.0L/(min·m²)，和(或)平均右心房压＞2.7kPa(20mmHg)的高危患者。根据临床心功能分级(NYHA)也能精确地评估预后，心功能Ⅰ级和Ⅱ级患者的中位生存率为58.6个月，Ⅲ级为31.5个月，Ⅳ级为6个月。持续性静脉注射前列环素(Flolan)治疗原发性肺动脉高压，心功能为Ⅲ、Ⅳ级(NYHA)的患者，生存率大概可提高1倍。慢性阻塞性肺疾患引起的肺心病比单纯阻塞性肺病患者的死亡率高。由于其他病因引起肺心病的资料不易获得，临床经验表明，不管任何病因所致的肺心病，一旦诊断确立就是预测早期死亡的独立危险因素。

参考文献(略)

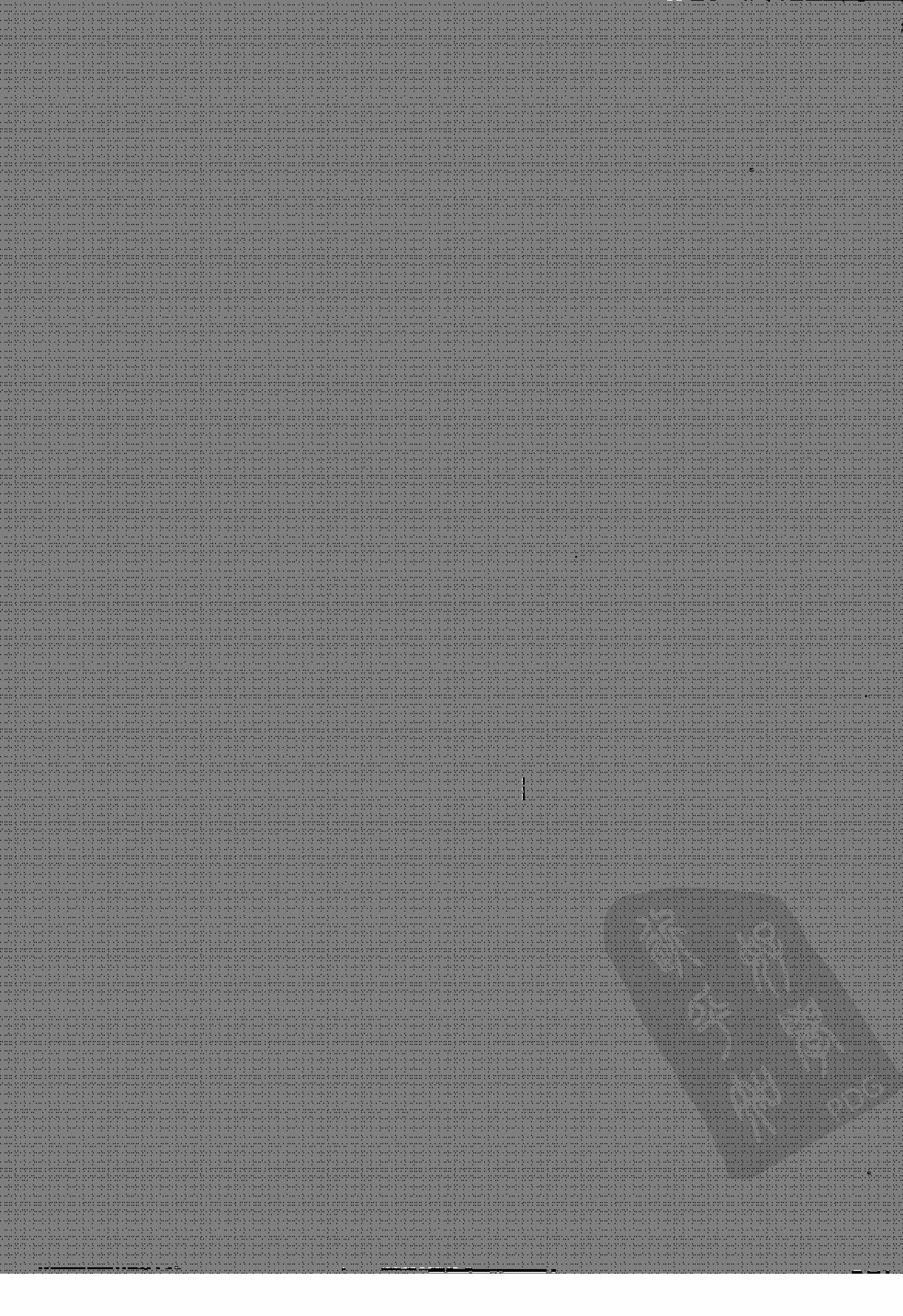
见本书所附光盘



第九篇

心脏瓣膜病





第65章　急性风湿热

Simon Chakko/Alan L. Bisno

（林静娜　译　孙静平　校）

一、定义 / 1527
二、病因学 / 1527
三、流行病学 / 1527
四、发病机制 / 1528
五、病理学 / 1528
六、临床表现 / 1529
(一)心脏炎 / 1530
(二)多发性关节炎 / 1530
(三)皮下结节 / 1530
(四)多型红斑 / 1530
(五)舞蹈病(St. Vitus 舞蹈) / 1531
(六)次要表现 / 1531
(七)其他临床特点 / 1531
七、实验室检查 / 1531
(一)心电图 / 1531
(二)超声心动图 / 1532
(三)心内膜活检 / 1532
八、诊断 / 1532
九、治疗 / 1533
十、预后 / 1533

一、定　义

风湿热是一种感染性疾病，为咽部甲型链球菌非化脓性感染的迟发性表现。可累及心脏、关节、中枢神经系统、皮肤和皮下组织。临床表现包括游走性多发性关节炎、发热、心脏炎、以及少见的舞蹈病、皮下结节和多形型红斑。风湿热为一种临床综合征，没有特殊的诊断性试验。任何单一的症状、体征或实验室检查都不能明确诊断，但综合上述表现和检查结果有助于诊断。风湿热的重要性在于累及心脏，虽然急性期极少有致命的危险，但可造成风湿性瓣膜病；可呈慢性进行性加重，最终导致心功能不全或死亡。

二、病　因　学

风湿热的发生必须有上呼吸道甲型链球菌的前驱感染。临床、免疫及流行病学的研究已经证明了这种病因学的关系。皮肤链球菌的感染可引起急性肾小球肾炎，但从不导致急性风湿热。

至少有1/3以上的患者否认以前有咽痛的病史，风湿热发作时咽部甲型链球菌培养常常阴性。然而，几乎所有患者都可测到链球菌抗体，其升高的程度与急性风湿热的发病率密切相关。

对部队新兵营房的流行病学研究证实，链球菌性咽炎或猩红热的暴发与急性风湿热间存在明确的因果关系，用抗生素控制链球菌感染可制止这种暴发。应用青霉素治疗链球菌性咽炎，可预防急性风湿热的发作（所谓的一级预防），继续抗链球菌感染治疗（二级预防）可防止复发。

三、流 行 病 学

在亚洲、非洲、中东和拉丁美洲的发展中国家，急性风湿热是一个重要的健康问题。根据世界卫生组织于1986年和1990年进行的调查，估计每1 000个在校学生中，急性风湿热和慢性风湿性心脏病的发病率，赞比亚为1.20%，苏丹为

1.02%，玻利维亚为0.79%。许多发展中国家的医院统计显示在所有因心脏病住院的患者中，急性风湿热和风湿性心脏病占10%～35%。在新西兰和澳大利亚的土著人中，发病率也非常高。

急性风湿热在5～15岁年龄组的儿童中最常见。虽然，风湿性二尖瓣狭窄和舞蹈病以青春期后的女性多见，但急性风湿热的发病没有明显的性别差异。继发于未经治疗的渗出性扁桃体炎的急性风湿热发病率，取决于流行病学情况和链球菌株的致病性。据报道，兵营流行期间发病率大约为3%，而在美国普通人口中，感染后未经治疗的儿童的发病率仅为0.4%。1/3以上的病例发生于无症状的链球菌感染。急性风湿热流行病学的明显特征是，患者在初次感染甲型链球菌后，有反复发作的倾向。

甲型链球菌株对风湿热的致病性不同。虽然，确切的致病因素和其性能还不清楚，但高致病性菌株具有某些共同的生物学特性。在90种以上链球菌的M蛋白中，只有有限的几种与急性风湿热的发病密切相关。这些菌株平时被包裹得很深，在血液-琼脂板上才显示其特性。它们的M蛋白分子具有一特殊暴露于表面的抗原区，急性风湿热患者的免疫球蛋白G对此抗原产生强烈的反应。虽然，这些特性在对急性风湿热及美国和英国暴发时患者的研究中已被证实；但仍有待于在发生于第三世界或土著人口的患者中证实。

20世纪在工业化的国家中，急性风湿热和风湿性心脏病的发病率明显降低。下降的原因不十分清楚，最大的可能是生活水平的提高(包括居住拥挤状况的改善)，有效抗生素的治疗使急性链球菌性咽炎得到控制并防止风湿热的复发，以及致病性链球菌株的变化。急性风湿热和风湿性心脏病的发病率在北美和西欧地区非常低。这种病在富裕的郊区的人口中罕见，但仍然存在于居住在拥挤的城区内的贫困人口中。急性风湿热在黑人中的发病率高于白人，表明是社会经济原因而非遗传因素所致。

链球菌性咽炎发病率的减少并没能使急性风湿热发病率降低。由此强烈提示，在北美和西欧的人群当中，目前流行的链球菌株的致病性已经发生变化。

发病率降低几十年后，于20世纪80年代中期，急性风湿热在美国的多个城市及两个军营中暴发。最大的一次流行发生在犹他州，盐湖城周围的山区，于1985－2000年，有500多例患者被确诊为急性风湿热。

四、发病机制

甲型链球菌引起急性风湿热的确切机制还不完全清楚。可能的机制包括：①链球菌产物的毒性作用，特别是链球菌溶血素S或O，能引起组织损伤；②血清的类-疾病反应；③由某些相似或相同的链球菌抗原对人类的多种组织抗原的自身免疫现象。尽管还没有明确的发病机制，但是自身免疫，或更确切地说，分子模拟是最可能的发病机制。心脏的肌球蛋白和链球菌M蛋白共同具有的抗原决定簇，导致了抗甲型链球菌和心脏的体液交叉反应和T细胞免疫反应。链球菌M蛋白与心脏瓣膜、肌纤维膜蛋白、滑膜和关节软骨也有共同的抗原决定簇。在很多有舞蹈病的儿童体内，存在着与尾状神经元和丘脑底核以及甲型链球菌细胞膜产生反应的循环抗体。这种交叉反应和中毒现象，可以解释急性风湿热的很多临床表现，但由于缺乏可靠的动物模型，因此还没有直接的证据说明以上的关系。

即使是渗出性咽炎的严重流行，急性风湿热只累及一小部分受感染的人群。结合急性风湿热病例有家族聚集性的事实；久已提示急性风湿热的发病可能具有遗传倾向。对一级HLA抗原在风湿热患者和健康人中分布的对比研究尚无结论。人类宿主的遗传素质和对急性风湿热的易感性间的潜在联系，就是某些同种抗原的存在，即在风湿热患者及其家庭成员中，循环B淋巴细胞的比例表达高于链球菌感染后肾小球肾炎的患者和健康对照组。

五、病理学

急性风湿热的特征为结缔组织的炎性渗出和增生，以心脏、关节和皮下组织病变最为明显。心脏的各层组织均受到累及时，为心脏炎。心包炎最常见，偶尔可出现纤维素性心包炎。心包的炎性病变可随时间消散，无临床后遗症。于开始阶段心肌有胶原纤维断裂、淋巴细胞浸润以及纤维蛋白样变性。而后出现Aschoff小结，该小结被

认为是确诊急性风湿热的特征。Aschoff 小结的中间为坏死组织，周围被淋巴细胞、血浆细胞、大单核细胞和巨大的多核细胞包绕。很多细胞的核伸长，恰好与核膜间有一清晰的空间（猫头鹰眼样核）。这些细胞被称为 Anitschkow 细胞，虽然组织化学分析提示他们起源于组织吞噬细胞。于急性心脏炎患者心内膜活检的标本中，也可发现 Aschoff 小结。

慢性风湿性瓣膜病为心内膜受累的结果。于心房面二尖瓣结合部和键索上，可见直径为 1～2mm 大小的纤维蛋白样赘生物。即使没有赘生物，瓣叶也有水肿及炎性反应。左心房后壁可见增厚的纤维素斑（MacCallum 斑），为二尖瓣反流的血流喷射到左心房壁所致。瓣膜炎症的修复，造成瓣叶粗糙、纤维化以及键索的融合，结果导致瓣膜狭窄或关闭不全。二尖瓣最常受累及，主动脉瓣次之，三尖瓣和肺动脉瓣很少受累。

六、临床表现

急性风湿热可累及不同的器官系统，如心脏、关节、皮肤及中枢神经系统。临床表现依受累的系统而定，可以表现为单一系统的症状，也可以为各系统症状的综合（表 65-1）。五种临床表现（心脏炎、多发性关节炎、舞蹈病、皮下结节及环型红斑）是急性风湿热的特征，根据 Jones 标准，将其分类为主要临床表现（表 65-2）。急性风湿热的其他表现如发热、关节痛、传导阻滞及急性期血中反应物（如血沉和血清 C 反应蛋白浓度升高）也常见，但为非特异的症状，因此被归类为次要表现。

从链球菌感染引起的咽痛至急性风湿热发病，潜伏期为 1～5 周，中位数 19d。发病的形式多样。以急性多发性关节炎为主诉的患者，发热和中毒症状常常突然发作。轻度心脏炎为首发表现时，症状的发作可能是隐袭性的，甚至为亚临床表现。多数患者以多发性关节炎发病。偶尔，腹痛和短暂的腹膜炎表现可能是先兆，可被误诊为急性阑尾炎。总之，关节炎为首发症状的患者大约占 75%，心脏炎为40%～50%，舞蹈病为 15%，皮下结节和环型红斑不到 10%。但这些数据变化范围很大。

表 65-1　急性风湿热的临床表现

一般症状
高热、疲乏、无力、心动过速
心脏
心脏扩大、充血性心力衰竭
急性心包炎、心包积液
心尖部全收缩期杂音（二尖瓣反流）
心尖部舒张中期杂音（Carey Coombs 杂音）
基底部舒张期杂音（主动脉反流）
皮肤
皮下结节
环型红斑
风湿病学
关节痛
多发性，游走性关节炎
神经系统
舞蹈病

表 65-2　风湿热诊断指南（Jones 标准，1992 年修订）

主要表现	次要表现	支持甲型链球菌为前驱感染的证据
心脏炎	临床表现	咽培养或快速链球菌抗原检测阳性
多关节炎	关节痛	链球菌抗体滴度升高
舞蹈病	发热	
多形性红斑	实验室发现	
皮下结节	急性期反应物升高	
	血沉加快	
	C 反应蛋白	
	P-R 间期延长	

(一)心脏炎

心脏炎是惟一能导致急性风湿热患者长期病残和死亡的临床表现。严重的瓣膜反流可促发顽固性心衰或为急性期的致死原因。所幸的是这种并发症十分罕见。如果并发心脏炎,往往发生在发病的前3周内。心脏常轻度受累,甚至无症状,但偶尔也可呈暴发性发作。大部分急性风湿热患者的心肌酶,如肌钙蛋白I等正常或仅轻度升高。诊断心脏炎需具备以下4种表现之一:①新出现的心脏器质性杂音;②心脏扩大;③心包炎;④充血性心力衰竭。

瓣膜炎的特点为特征性杂音,此种杂音几乎总是存在,除非被响亮的心包摩擦音遮盖,或有大量心包积液及心排血量降低。二尖瓣反流(MR)有全收缩期吹风样杂音,心尖部最易闻及,向腋下传导,偶尔可向心底部或背部传导(见第12章)。血流动力学及手术病理检查显示,二尖瓣环扩张常为最初的异常表现,也可有键索的伸长或断裂以及二尖瓣前叶脱垂。瓣膜炎患者,流经二尖瓣的血流增加可导致舒张中期杂音(Carey Coombs杂音),及其后的第三心音奔马律。单凭这种杂音不能诊断急性风湿热,因为其他导致二尖瓣血流增加的情况也可出现相似的杂音,儿童的第三心音奔马律是生理性的(见第12章)。Carey Coombs杂音没有开瓣音、收缩前期增强以及第一心音亢进,可与二尖瓣狭窄的舒张期隆隆样杂音鉴别。主动脉瓣反流的患者,在心底部也可闻及高调而逐渐减弱的舒张期杂音。沿胸骨左侧主动脉区域,于呼气期身体前倾时最易听到。

心肌炎如果没有瓣膜炎同时存在,很可能不是风湿性的。心动过速常见于心肌炎。可听到第三、第四心音或奔马律。胸部X线片或超声心动图检查可见心脏扩大,急性充血性心力衰竭患者,肝脏快速肿大导致右上腹不适伴触痛。严重的二尖瓣或主动脉瓣反流,使左心室容量负荷过重,常导致充血性心力衰竭。

有心包炎时,可听到心包摩擦音或由于大量心包积液所致的心音低钝。超声心动图可以明确诊断心包积液。可致心包压塞的大量心包积液很少见。心包炎如果不伴有心脏瓣膜受累,则极少由急性风湿热引起,应当寻找其他的致病原因。

(二)多发性关节炎

关节炎是急性风湿热的最常见的重要临床表现。任何关节都可受累,但以膝、踝、肘及腕部大关节最为常见。几个关节可于短时内相继受累,但每一关节受累持续时间短暂,导致典型的游走性多发性关节炎,同时伴有急性发热性疾病的症状和体征。风湿性关节炎的明显特征为,对水杨酸类药物治疗效果显著。因此,如果于疾病早期应用了有效的抗炎治疗后,可能不会出现典型的游走性多发性关节炎。而且,典型的游走形式也不是不变的。有些病例从一开始就出现几个关节同时受累,以至单一关节受累的情况少见。

关节滑膜积液中含有大量以多形核为主的白细胞。细菌培养阴性。关节的炎症在1周内自然消散,多发性关节炎的持续时间一般不超过4周。炎症消退后,关节功能完全恢复正常,一般不遗留关节损伤。但Jaccoud掌指关节畸形例外,它是一种特殊的纤维化,而不是真正的滑膜炎,其与急性风湿热的关系尚不清楚。

对链球菌反应性关节炎(poststreptococcal reactive arthritis PSRA)的性质及其重要性具有较多争论。该名称用于一组非游走性关节炎患者,这些患者对水杨酸类或类固醇类抗炎药物的反应性差,症状可持续数月。有些研究者认为它是性质截然不同的疾病。其临床重要性在于,这些患者是否有发展为心脏炎的危险。鉴于有些研究提示一些PSRA患者已经发展为风湿性瓣膜病,笔者们相信这些患者应当根据美国心脏学会推荐的治疗指南,持续预防性应用抗链球菌治疗(见后)。

(三)皮下结节

这些结节见于1%～21%的急性风湿热患者。皮下结节常常与心脏炎并发,它极少作为急性风湿热的单独症状出现。结节圆形,质地硬,无痛感,于皮下可自由活动,结节大小为0.5～2.0cm。分批出现,通常见于骨头或肌腱皮肤的表面,如肘、膝、腕、枕部和脊柱。持续1～2周后自行消失。类风湿关节炎和系统性红斑狼疮也可见到相同的结节。

(四)多型红斑

这种皮疹通常见于躯干和四肢的远端,面部不受侵犯。开始为模糊的红斑或丘疹,皮损逐渐

向外蔓延，而中心的皮肤可恢复正常。皮损逐渐地被吸收，形成匍行性皮疹。压后变白，无瘙痒或其他感觉，抗炎治疗无影响。皮疹逐渐消散，不断的移行性生长，不留瘢痕。每一皮损从出现到消失的时间，为数分钟到数小时。多型红斑也见于败血症、药物变态反应及肾小球肾炎。

(五)舞蹈病(St. Vitus 舞蹈)

这种神经病变经常单独出现，不与急性风湿热的其他重要临床表现伴发，或者可潜伏几个月，当急性风湿热的其他临床表现消失以后才发生。其特点为快速、无目的和无意识的活动，以四肢和面部最为明显。上肢和腿部抽动为无规律、急切而不协调的运动。讲话含糊不清及语速快。睡眠时这种不自主的运动消失，用镇静药也可控制。患者不能承受肌肉强制性收缩。情绪不稳是舞蹈病的特点，常常是其他神经表现的先兆。

舞蹈病的持续时间不定，严重程度轻重不等。大多数患者于 6 个月内恢复。长期的后遗症如抽搐、学习能力差及行为问题较少见，但已有少数病例的报道。

舞蹈病可由影响基底神经结的其他病变，如胶原血管病、内分泌、肿瘤、遗传、代谢或感染性病变引起，但极少见。最常需要鉴别诊断的是系统性红斑狼疮。妊娠期间出现的舞蹈病(妊娠期舞蹈病)与急性风湿热的舞蹈病之间的关系尚不清楚。

某些可能的其他神经系统病变，如肌肉抽搐、强迫观念与行为以及 Tourette 综合征可能都是链球菌感染的后遗症。对这种推论，即被称为与链球菌相关的链球菌感染后自身免疫性神经病变(poststreptococcal autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcci，PANDAS)的研究正在进行中。

(六)次要表现

急性风湿热的次要表现包括发热、关节痛、和炎症的实验室证据(见表 65-2)。发热范围通常为 38.4～40℃(101.12～104 °F)，持续 3～4 周以上的罕见。一或多个关节疼痛，但没有炎症的客观证据。当应用 Jones 标准诊断急性风湿热时，如有关节炎表现，关节痛就不是次要表现。

(七)其他临床特点

急性风湿热腹痛是腹膜炎引起，因为发生于起病的初期，此时急性风湿热的其他临床表现还没有出现，而易与急性阑尾炎和镰状细胞危象混淆。据报道，鼻出血是急性风湿热的临床表现，但不清楚多大剂量的阿司匹林治疗可引起鼻出血。心动过速可能与发热程度不成比例，睡眠时仍持续存在。

七、实验室检查

轻至中度正色性正常红细胞性贫血及分叶核白细胞比例升高常见。血清 C 反应蛋白及血沉升高，提示急性炎症的表现。舞蹈病可以发生在这些炎性标记物回复正常后。

急性风湿热时，咽培养甲型链球菌常常阴性。链球菌抗体试验，包括抗链“O”(antistreptolysin O，ASO)、抗 DNA 酶 B 以及抗透明质酸酶，提供曾有链球菌感染的证据。这些抗体滴度于急性风湿热发病时达到高峰。ASO 升高见于 80%以上的急性风湿热患者。以上三项试验，于 95%患者中，证实为甲型链球菌感染的免疫学证据。这些试验的正常值范围依所使用的检验方法、患者年龄及所处的地理位置而定。成人 ASO 超过 200U/ml(Todd)，儿童超过 300 U/ml(Todd)为升高。急性风湿热患者病程早期，可见到抗体升高。仅一项链球菌抗体滴度升高不足以诊断急性风湿热，但如果三项试验(ASO、抗 DNA 酶 B 以及抗透明质酸酶)均为阴性，很可能不是急性风湿热。

(一)心电图

睡眠中仍持续存在的窦性心动过速常见于心脏炎。某些患者可能出现窦性心动过缓和窦性心律失常，应用阿托品可使之消失。P-R 间期延长也常见，在许多研究中，其发生率为 10%～84%。一项急性风湿热复发的研究描述了 232 名患者的心电图发现，74 名患者有房室传导改化(32%)，66 名患者有 P-R 间期延长；4 名有一过性房室传导阻滞；4 名有一过性房室分离。

有些研究者认为房室传导延长是心脏炎的临床表现之一。然而，对阿托品的反应以及与临床心脏炎间缺乏联系提示，它不是心脏炎的特异发现。已有导致阿-斯综合征的一过性完全性房室传导阻滞的报道。束支传导阻滞少见，心脏炎时可发生心房扑动和心房纤颤。大量心包积液时可

见 QRS 低电压。

(二)超声心动图

少数研究应用经胸超声心动图(transthoracic echocardiography,TTE)评价和随访风湿性心脏炎的患者。急性风湿热于盐湖城再次复发时,TTE 用于检查急性风湿热的儿童。风湿性心脏炎的急性期可出现瓣膜增厚,结节状损害见于二尖瓣叶体部和瓣尖。这些经胸超声心动图的发现很可能与风湿性疣一致。风湿性二尖瓣炎的显著特点为,瓣环扩张和前叶的键索伸长,导致二尖瓣反流,反流束指向后侧方。一项对 73 例活动期风湿性心脏炎伴二尖瓣反流患者的 TTE 研究显示,90%患者的二尖瓣腱索伸长;94%瓣叶边缘对合不良;96%瓣环扩张。瓣叶边缘对合不良导致收缩期瓣叶移位或前叶的游离缘向左心房脱垂。

风湿性心脏炎仅有二尖瓣前叶的结合部分脱垂,瓣叶中部没有波浪形的变化,由此可与普通的二尖瓣脱垂综合征相鉴别。二尖瓣脱垂的反流束指向左房后侧壁。反流束冲击左心房后壁,与解剖学上心内膜增厚的部位,如 McCallum 补片的描述是一致的。

过去,急性风湿热的充血性心力衰竭被认为是由于心肌炎所致。TTE 检查表明,急性风湿热患者的充血性心衰,其左心室收缩功能正常但具有严重的二尖瓣反流。因此,心衰的原因为急性二尖瓣反流,而不是心肌炎所致(见前面对肌钙蛋白水平的讨论)。

经胸超声心动图检查显示,有些急性风湿热患者,多普勒发现二尖瓣或主动脉瓣反流,但心脏听不到杂音,被称为亚临床或无症状的心脏炎。根据不同国家的报道,这种亚临床心脏炎发生率的范围为 16%~47%。临床上听不到杂音,但多普勒测到轻度反流。无症状的二尖瓣反流比主动脉瓣常见,多普勒测得正常人轻度二尖瓣反流发生率为 19%~45%,儿童和无任何瓣膜异常的年轻成人的主动脉瓣反流率为 0%~3%。重要的是不要将生理性二尖瓣反流误认为病理性的。多普勒探测到全收缩期反流的血流,并可于两个平面探及彩色镶嵌的反流束,则可诊为病理性的反流。然而,仪器的性能和增益、患者的体质和发热时的血流动力学状态,都会影响到这种轻度的反流。由于对无症状性心脏炎患者研究的数量较少,随访受限,其自然病史及临床重要性还不清楚。这些研究提示,多普勒检查可以探测到反流的患者很多,但在随访期间发展成为可诊断的临床损害者很少。经胸超声心动图检查与临床发现相结合对心脏炎有提高诊断的价值。无症状性心脏炎的治疗无改变,但此病的预后非常好。因为急性风湿热多见于医疗资源有限的地区,TTE 检查的费用是关注的主要问题。

(三)心内膜活检

急性风湿热基本上是一种临床综合征,没有特殊诊断性的试验。然而,手术和解剖所得到的组织标本如存在 Ashoff 结节,可诊断为急性风湿热。经皮静脉穿刺心肌活检目前已经可行。一部分急性风湿热患者的心肌活检标本检查显示,心肌可见 Ashoff 结节及间质单核细胞的浸润,可有或无心肌细胞的坏死。对疑诊或确诊为风湿性心脏炎患者的前瞻性研究显示,仅有少部分病例的心肌标本为可诊断性的。因此,心肌活检在诊断风湿性心脏炎中的作用有限。

八、诊　断

急性风湿热的诊断标准最初于 1944 年由 Duckett Jones 提出,后来被美国心脏学会修改和更新(表 65-2)。基于它们对诊断的重要性,将临床和实验室的发现分为主要和次要表现。如果有支持发病前甲型链球菌感染的证据,并具备两种主要表现,或一种主要表现及两种次要表现,则高度提示急性风湿热的可能。具有支持发病前甲型链球菌感染的证据,是达到诊断标准的先决条件。有些情况下,不必严格遵照 Jones 标准,也能诊断急性风湿热。舞蹈病可于咽部甲型链球菌感染几个月后出现。不能引起充血性心力衰竭的孤立心脏炎,在急性期可能不能作出诊断,此种情况可持续数月。在疾病减轻时,炎症标记物已经不存在,抗链球菌抗体可能已经恢复正常。在曾有急性风湿热,或者已经是风湿性心脏病的患者,该病的复发很常见,根据单一的主要表现或几个次要临床表现可作出复发的诊断。

必须避免过度诊断。明确甲型链球菌咽炎诊断后,可能出现一些非特异性的症状、体征及实验室检查。可能有四肢不适、体温临界性升高、功能性杂音强度增强、心动过速、血沉增快以及 P-R

间期延长，但缺乏主要临床表现。经随访，这些患者不发展为风湿性心脏病。因此，没有主要临床表现的患者，不能诊断为急性风湿热。没有证据表明暂时停用水杨酸或类固醇药物，对长期预后有不良影响。

由于急性风湿热的临床表现多样(急性咽炎、充血性心衰、舞蹈病或这些表现的综合)，而且无特殊的诊断性试验，因此对个别病例，鉴别诊断的范围可能相当广泛。最常需要鉴别的是风湿性关节炎、青少年风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、血清病、镰状细胞危象或心肌病、风疹性关节炎、化脓性关节炎(特别是青春期患者的淋球菌性关节炎)、莱姆(Lyme)病、感染性心内膜炎、病毒性心肌炎以及早期亨-舍(Henoch-Schonlein)二氏紫癜。已有报道，舞蹈病样的运动可见于系统性红斑狼疮、肿瘤累及基底节、军团病、甲状旁腺功能低下、抗磷脂抗体综合征、Wilson 病以及 Huntington 病。舞蹈病偶尔也可见于口服避孕药及妊娠期的妇女(“妊娠舞蹈病”)。

在急性风湿热低发地区，Jones 标准多用于排除性诊断。用 Jones 标准，根据单一的急性多发性关节炎，及实验室检查有急性炎症诊断急性风湿热，常有问题。对这些病例，明确的近期链球菌感染的证据是必需的，并应仔细除外其他诊断。

九、治　　疗

抗生素既不能改变急性风湿热的病程，也不能预防风湿性心脏炎。但通常还是用抗生素，它可根除存在于咽部和扁桃体内的甲型链球菌。苄星青霉素(每次 120 万 U 肌内注射)用于治疗对青霉素不过敏的患者。对青霉素过敏者可选用红霉素。如果不是直接型青霉素过敏，可用口服第三代头孢菌素代替。继而，应持续给予预防性治疗，预防链球菌性咽炎(见后)。

抗炎药明显加强了临床治疗效果，但并不能治愈，也不能防止风湿性心脏病。阿司匹林对发热、中毒症状和关节炎的治疗非常有效。儿童耐受剂量为 90～100mg /(kg·d)，成人 6～8g / d，分次服用，每 4h 给药 1 次。血清水杨酸浓度以 1 110～1 388μmol/L(20～25mg / dl)较为适宜。副作用包括水杨酸中毒和胃肠道出血。应根据症状的严重程度、临床治疗反应、水杨酸浓度以及药物的耐受程度，来决定阿司匹林的准确治疗剂量。治疗 2 周后，阿司匹林减量，连续应用 6 周。

类固醇类药物可用于有心衰表现的心脏炎，及不能耐受阿司匹林或对阿司匹林治疗效果不佳的患者。泼尼松(强的松)40～60mg / d，分次服用 2～3 周，3 周后逐渐减量。有些患者在停用抗炎药物后，特别是类固醇类，急性风湿热的症状可出现反复。停用类固醇后，继续应用阿司匹林 1 个月可预防复发。在不需要皮质类固醇药物，但不能耐受水杨酸类的患者，用非类固醇抗炎药代替水杨酸类是合理的，这类药物应用于急性风湿热的资料很少。因此，对急性风湿热的特殊治疗有待确定。

充血性心衰按照常规方法处理。有心肌炎时，用地高辛应谨慎。急性期后，体力活动应当根据心脏的状态决定，无心脏后遗症者无需限制活动。

十、预　　后

慢性风湿性心脏病的临床表现包括，二尖瓣关闭不全和主动脉反流或狭窄、充血性心力衰竭及心房纤颤。急性风湿热的最终心脏的预后，与急性期心脏受累的程度直接相关，提示预防复发可保护患者(见后)。英一美合作的研究提示，在急性风湿热发病时没有心脏炎或仅有可疑心脏炎的患者，10 年后复查时，只有 6%的患者发现心脏杂音。初期有心尖部收缩期杂音的患者，于．随访中有 30%为心脏病；急性期有心底部舒张期杂音的患者，40%于随访中诊为心脏病；于充血性心衰、心包炎或两者兼有的患者中为 68%。有些“单纯”舞蹈病患者，即使发病初期没有心脏炎，以后也可发展为风湿性心脏病。可能在这些患者中，当出现舞蹈病时(常常潜伏很长时间后出现)，心脏炎的表现已不明显。

预防：在有症状的或无症状性链球菌感染后，发展为急性风湿热的危险性在曾有风湿热的患者明显高于无风湿热的患者。某些研究发现，有免疫学证明的上呼吸道链球菌感染后的再发率高达 16%。风湿性心脏病患者再次发病，会导致心脏的进一步损害。开始发病时没有心脏炎的患者，复发时很少发展为心脏炎，但是也有例外的情况。持续应用抗生素预防性治疗，对防止急性风湿热

患者的链球菌再次感染是至关重要的。

表 65-3 为推荐的预防方法。预防性抗生素应用的最佳间期还有争议。随着年龄和发作间隔的延长，急性风湿热的危险性下降。美国心脏学会建议的二级预防的间期列于表 65-4。何时停用急性风湿热的预防性治疗，必须根据个体复发的危险和复发可能导致的后果而定。值得注意的是，健康护理工作者、与学龄儿童接触的人员、入伍的新兵以及急性风湿热高发区的居民，受链球菌感染的危险性增高。

表 65-3 风湿热的二级预防(复发的预防)

苄星青霉素	1 20 万 U/每 4 周 *	肌内注射
青霉素 V	250mg 2/d	口服
磺胺嘧啶	0.5 g 1/d 体重 ≤27 kg (60 磅) 1.0 g 1/d 体重>27kg (60 磅)	口服
对青霉素和磺胺嘧啶过敏的患者红霉素	250mg 2/d	口服

* 高危情况下，推荐每 3 周调整 1 次治疗

表 65-4 风湿热二级预防间期

分类	间期
心脏炎和遗留心脏病的风湿热(慢性瓣膜病*)	自上次发作后至少 10 年，至少到 40 岁，有时终生预防
有心脏炎的风湿热，无遗留心脏病(无瓣膜病*)	10 年或进入成人期，或者更长
无心脏炎的风湿热	5 年或至 21 岁，或者更长

* 临床或超声心动图的证据

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 66 章　主动脉瓣疾病

Shahbudin H. Rahimtoola

（王　显　译　孙静平　校）

一、主动脉瓣狭窄 / 1535
(一)病因学 / 1535
(二)病理学 / 1536
(三)病理生理学 / 1537
(四)临床表现 / 1538
(五)实验室检查 / 1540
(六)临床诊断 / 1542
(七)自然病史和预后 / 1543
(八)治疗 / 1544
二、急性主动脉瓣关闭不全 / 1548
(一)病因 / 1548
(二)病理生理 / 1548
(三)临床表现 / 1550
(四)自然病程和预后 / 1551
(五)处理 / 1551
三、慢性主动脉瓣关闭不全 / 1554
(一)病因学 / 1554
(二)病理学 / 1554
(三)病理生理学 / 1555
(四)临床特征 / 1557
(五)临床决定 / 1560
(六)自然病程和预后 / 1560
(七)临床处理 / 1561

在发达国家风湿性心脏病并不是瓣膜疾病的主要原因，而二尖瓣脱垂和先天性主动脉瓣疾病是最常见的瓣膜损害。多数有严重瓣膜疾患的患者常需要考虑外科手术。二维和彩色多普勒超声心动图在这些患者的诊断和随访当中有非常重要的作用。几乎在所有考虑进行干预治疗的患者中，心脏导管和心血管造影仍是一种非常重要，而必需的诊断方法。

一、主动脉瓣狭窄

主动脉狭窄（主动脉瓣狭窄 aortic stenosis，AS）是指左心室流出道发生阻塞，可以是瓣膜本身、瓣上或瓣下狭窄。瓣上狭窄是一种先天性病变。瓣下狭窄可由于先天性离断的纤维肌性阻塞或肌性阻塞所致（如肥厚型心肌病）。

(一)病因学

主动脉狭窄最常见的病因是先天性、风湿性和钙化性（退行性）病变。钙化性主动脉狭窄多见于 35 岁或以上的患者，可以是先天性、风湿性瓣膜或正常瓣膜的钙化所致。退行性或钙化性主动脉狭窄与动脉粥样硬化有关，也可能是对存在瓣膜上的抗原发生的一种免疫反应。还有一些少见的原因可引起主动脉狭窄（表 66-1）。目前，在老年人中，钙化性主动脉狭窄是需要进行瓣膜置换手术（aortic valve replacement，AVR）的最常见瓣膜疾病。在 70 岁以下的患者中，需手术治疗的主动脉瓣疾病有一半是先天性主动脉二瓣化，退行性病变占 18%。在 70 岁以上的患者中，手术治疗的患者中几乎一半是退行性病变，近乎 1/4 是先天性主动脉二瓣化（图 66-1）。

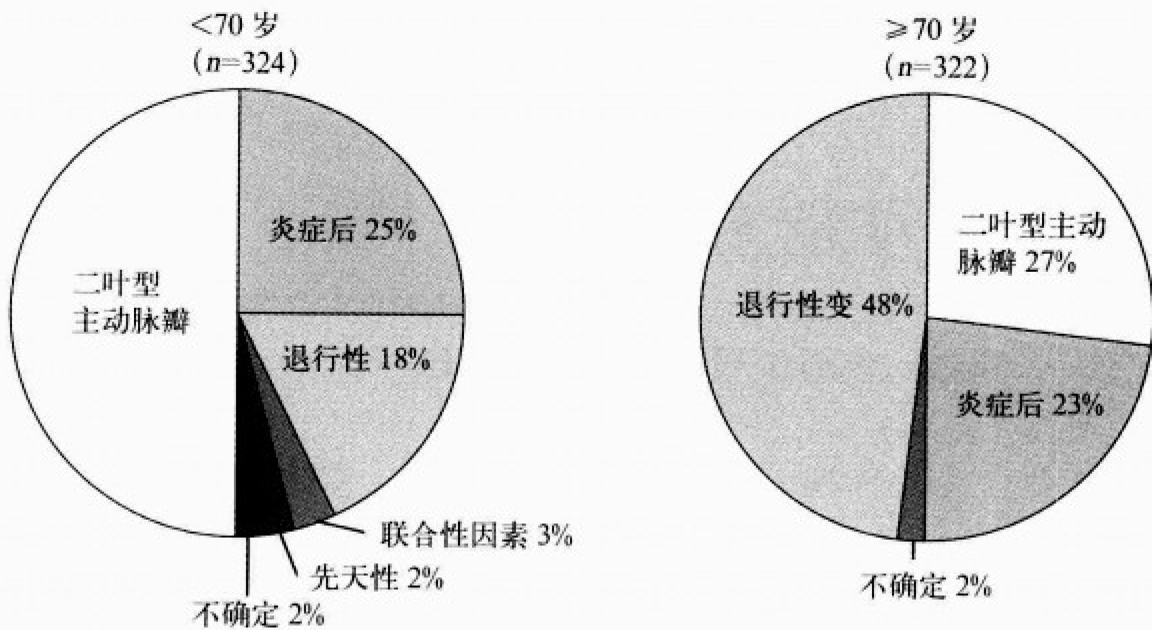


图 66-1 年龄<70 岁主动脉狭窄患者病因学(左侧)先天性二叶型主动脉瓣占手术例数的 1/2,年龄≥70 岁患者(右侧)中,退行性变占手术例数的近 1/2

(From:Passik,et al. with permission)

表 66-1 主动脉狭窄的病因学

Ⅰ. 先天性
Ⅱ. 后天性
　A. 风湿性
　B. 钙化(退引性/自身免疫性)
　C. 少见原因
　　1. 阻塞性感染性赘生物
　　2. 同型Ⅱ型高脂蛋白血症
　　3. Paget's 特斯样骨病
　　4. 系统性红斑狼疮
　　5. 风湿性疾病的发展
　　6. 黄褐病(alkaptorzuria)
　　7. 放射性

(二)病理学

根据患者的年龄不同,先天性主动脉狭窄的瓣膜可以是单瓣、二瓣或三瓣。在<15 岁的患者中,80%的狭窄瓣膜是单瓣或二瓣,15%~20%是三瓣。在 15~65 岁的主动脉狭窄的患者中,60%是二瓣,10%是单瓣,25%~30%是三瓣。在 65 岁或 65 岁以上的主动脉狭窄患者中,90%是三瓣,10%是二瓣。单瓣在婴儿期即可产生严重的阻塞。先天性二叶瓣化瓣膜在出生后的头几年里,可使左心室流出道产生严重的阻塞。瓣膜异常导致的湍流可损伤瓣叶,最终导致瓣膜的纤维化、僵硬和钙化。在先天性异常的三叶瓣化主动脉瓣,由于瓣叶尖端大小不等并且有一定程度的接缝处的融合、第三个瓣的瓣尖很小。最终这些异常的结构可导致与二叶瓣化主动脉瓣类似的改变,产生严重的左心室流出道阻塞。在钙化性主动脉狭窄的早期变化主要表现为慢性炎症细胞(巨噬细胞和 T 淋巴细胞)浸润、病变处脂质沉积、交界处纤维化、胶原和弹性蛋白纤维增厚。这些患者患冠状动脉粥样硬化的危险性也明显增加。

风湿性主动脉狭窄是由于瓣膜的接缝处和瓣尖的粘连和融合所造成。瓣叶和瓣环的血管化可导致瓣尖的回缩和僵硬。当钙化发生时,主动脉瓣口缩小成小的三角形或圆形开口,常常出现关闭不全及狭窄。尤为重要的是,此时心脏常合并有风湿性心脏病的其他证据,如二尖瓣损害和心肌上存在主动脉瓣狭窄 choff's 小体。

左心室呈现向心性肥厚。肥厚的心脏肌肉细胞体积增加,横断面直径达到 15~70μm(正常 10~15μm)。结缔组织增加和组织间隙的胶原纤维组织也增加。通常主动脉狭窄患者的心肌细胞不发生退行性变。疾病晚期出现左心室收缩功能障碍主要是由于心肌超微结构的改变,这些包括少见的大核,肌原纤维丢失、线粒体积聚、大量细胞质缺乏收缩性物质、组织间隙

的纤维原细胞和胶原纤维的增值等。在尸检时如仔细寻找钙化性主动脉狭窄，常可发现亚临床的钙化性栓塞。

(三)病理生理学

随着主动脉瓣面积(aortic valve area，AVA)的减少，在血液从左心室向主动脉输送过程中，能量被分流。在人类只有AVA减少到正常的50%时，才出现可测出的压力阶差。当左心室和升主动脉之间出现压力阶差时，左心室压力增高；而主动脉压仍保持在正常范围，直到终末期心力衰竭发生。AVA和心排血量及压力阶差之间的关系在第20章节已经讨论。当左心室压升高时，心室壁张力增加，导致左心室功能受损。当心肌肥厚与心室内压的升高成比例时，心肌张力可保持在正常范围。因而，为了克服左心室流出道阻塞，主要的代偿机制就是左心室肥厚(left ventricular hypertrophy，LVH)。在严重主动脉瓣狭窄而需要行主动脉置换术的患者的左心室重量平均可达229g/m^2(正常105 g/m^2)；左心室容量在正常范围，因此左心室壁变得相当肥厚。

主动脉瓣狭窄时，左心室的舒张功能受到影响。这种舒张功能异常是由于心肌松弛和左心室腔顺应性受损联合结果；因为，左心室肥厚的本身就增加左心室充盈的阻力，同时由于结构的改变增加心肌的僵硬度，结果使左心室舒张末期压力升高，左心房强烈收缩可满足左室充盈的需要，并导致左心室舒张末期压力升高(心房助泵功能)。通过有效的左心房收缩使左心室达到必要的充盈和心肌纤维的拉长，可保证足够的心搏量，其中心房的收缩只占据心动周期的一小部分。因此，由于大的a波可使左心房压短暂升高，但平均左心房压保持在正常范围或只有轻微增加(图66-2)。左心房收缩对于这些患者来说相当有益，当房颤或房室收缩不协调(如一度房室传导阻滞或房室分离)等缺乏有效的心房收缩时，会导致平均左心房压升高，心排血量降低，或两者皆有，促成临床肺充血性心力衰竭的发生。

有严重左心室肥厚的患者可表现为左心室舒张功能受损，即使左心室收缩功能正常时，也可产生心力衰竭的临床症状(夜间阵发性呼吸困难、端坐呼吸甚至肺水肿)。在60或60岁以上的患者中，女性(41%)发生左心室肥厚的概率比男性(14%)高，即使主动脉瓣狭窄的程度相同。这些患者有“超于正常”的收缩期泵功能(左心室射血分数高)，伴收缩末期室壁张力较低的小而壁厚的心室腔。

左心室收缩泵功能决定于心肌功能和左心室的前后负荷。因此左心室泵功能的受损(由射血分数表示)可能是前后负荷不匹配、心肌功能受损或二者都有所致。在多数严重狭窄的主动脉瓣狭窄患者中，左心室收缩泵功能是正常的。当单独的左心室肥厚不足以克服左心室流出道阻塞时，左心室便开始应用Frank-Staling机制(前负荷储备)进行代偿以维持左心室收缩期泵功能。当前负荷储备不再足够时，左心室收缩期泵功能便开始发生减退(图66-2)。在主动脉瓣狭窄患者，主要运用前负荷储备并不是一个好的代偿机制。由于左心室舒张期压力-容量曲线是非常陡峭的，即使左心室容量的轻微增加也可导致左心室舒张末期压力的明显升高，同时平均左心房压力也可相应的增加而导致肺水肿。因此，在左心室收缩功能正常而舒张功能受损，或心肌功能受损导致收缩功能异常(伴或不伴左心室舒张功能异常)时，均可发生临床心力衰竭。最终肺动脉、主动脉右心室和右心房压力升高，全身的静脉压升高和水钠潴留导致周围性水肿的发生。

多数主动脉瓣狭窄患者，心排血量在正常范围，在初期且可随运动而增加。以后，当主动脉瓣狭窄程度进行性进展时，心排血量在静息时仍可维持在正常范围，但当运动时心排血量不能与运动量成比例的增加或根本不增加(固定心排血量)。随着心力衰竭的发展，静息心排血量也减少并出现心动过速。结果，尽管存在严重的主动脉瓣狭窄，但由于心搏量明显减少，而使通过左心室流出道的压力阶差变小。随着患者年龄的增加，在主动脉辨口面积不变的情况下，随运动量的增加心排血量进行性减少，而左心室舒张末压进行性增高。这可能仅与左心室舒张功能不全有关，并且在老年患者更明显。

严重主动脉瓣狭窄患者，心肌耗氧量是增加的(图66-3)。由于严重LVH左心室肥厚，总的冠状动脉血流量增加；然而每100g左心室心肌的冠状动脉血流量却减少。其结果使静息时心内膜下的血流减少，由于冠状动脉扩张储备减低，运动

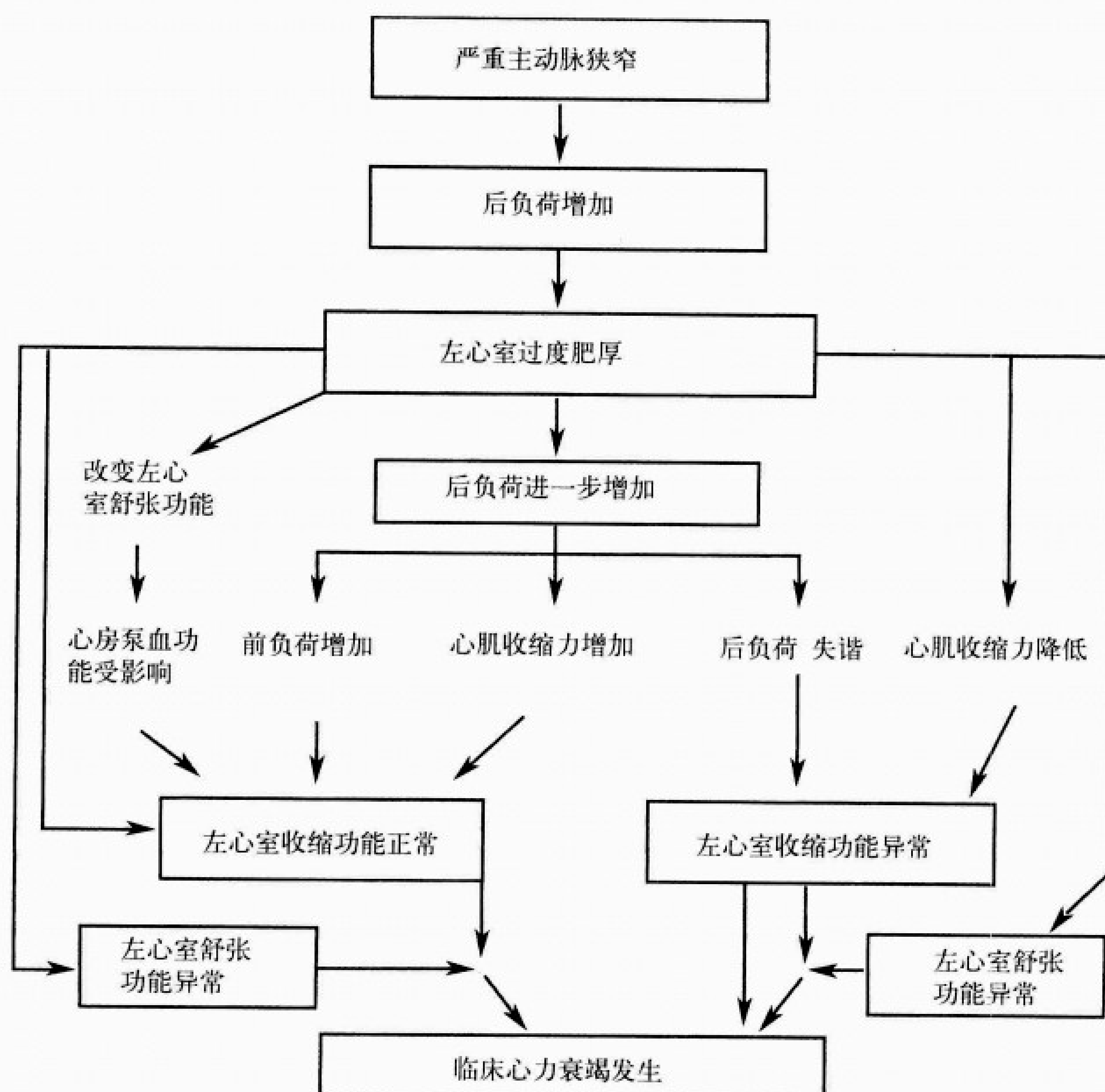


图 66-2 严重主动脉瓣狭窄病理生理学改变

主动脉瓣狭窄、心肌应激性肥厚，左心室收缩功能正常，左心室肥厚为主的心室性能改变，从而，左心室舒张末压升高，但左心房收缩力的增加可产生足够的左心室充盈及心肌细胞长度改变。

随着后负荷继续增长、左心室启动两种代偿机制，即增加前负荷，这将保持左心室正常的泵功能，当前负荷储备达到极限或心肌收缩力下降，左心室收缩功能（泵功能）随之降低患者出现心衰症状通常由于左心室原功能异常，某些患者可出现心脏功能障碍，左心室收缩功能正常的患者出现心力衰竭可能是由于舒张功能障碍(copyright by SH Rahimtoola)

时心肌血流量 将进一步降低。由于冠状动脉灌注压降低(升高的左心室舒张末压减低了舒张期主动脉-左心室的压力阶差)和肥厚的心肌压迫血流供应心内膜时冠状动脉(心肌壁内冠状动脉的收缩期“挤奶现象”)使得冠状动脉血流减少。结果，即使无冠状动脉疾病的患者也可出现典型的心绞痛症状。并发阻塞性冠状动脉疾病者，则更加加重心肌氧供与需的不平衡(图 66-3)。

(四)临床表现

1. *病史* 先天性瓣膜狭窄的患者可能从童年期或婴幼儿期起就有心脏杂音的病史；有风湿性瓣膜狭窄的患者常有风湿热的病史。多数瓣膜性主动脉狭窄的患者，包括一些重度的瓣膜狭窄，可以是无症状的。主动脉狭窄的症状包括心绞痛、晕厥、劳力性晕厥前状态、呼吸困难（劳力性呼吸困难、端坐呼吸、夜间阵发性呼吸困难、肺水肿）和心力衰竭的症状。严重主动脉狭窄的患者一旦

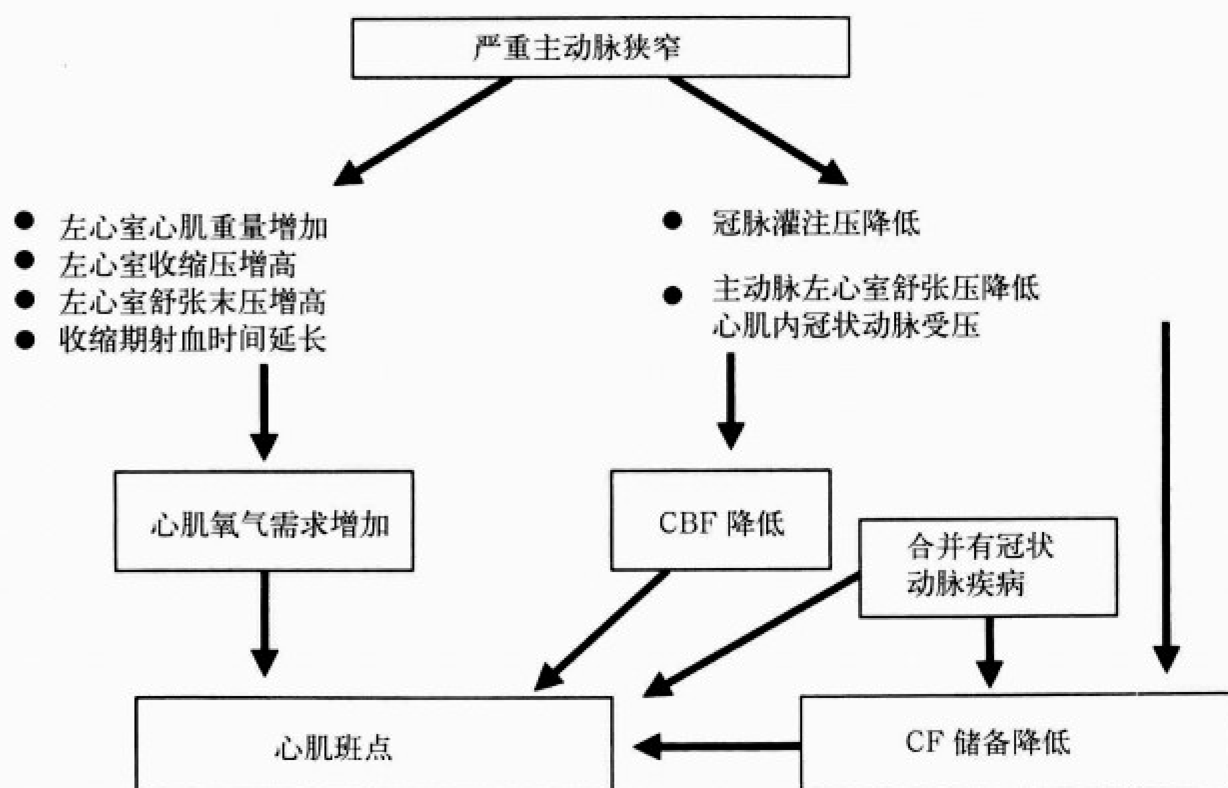


图66-3 严重主动脉瓣狭窄患者，由于左心室质量增加左心室内压力及收缩期射血时间延长，从而导致心肌耗氧量的增加

患者冠状动脉血流总灌注增加。但由于肥厚心肌舒张期主动脉-左心室压力梯度下降和收缩期"挤奶效应"，每100g心肌实际氧供量减少，因此，这些患者可出现心肌缺血，特别是心内膜下区域、冠状动脉舒张功能储备明显降低，因此运动时可加重心肌缺血症状，如患者既往存在冠状动脉阻塞，可加重心肌缺血

出现症状，如不行外科手术生存期很短。5%的主动脉狭窄者可发生猝死，但它只发生于严重的瓣膜狭窄患者，其中的多数患者在出现致死性发作前，已经有其他心脏症状。伴或不伴有冠心病都可出现典型的心绞痛(见图66-3)。

晕厥是由于脑血流灌注减少的结果。若存在心排血量固定或不足和(或)心律失常时，可因体循环扩张引起劳力性晕厥。静息性晕厥通常由于短暂的室性心律失常所致，可自行恢复为正常。晕厥的其他可能原因包括短暂的房颤或短暂的房室传导阻滞，此时心房的助泵功能丧失和(或)心率减慢。劳力性呼吸困难、端坐呼吸、夜间阵发性呼吸困难和肺水肿是由于不同程度的肺静脉高压所致。肝脏肿大、周围水肿等体循环静脉淤血症状主要是由于体循环静脉压增加和水钠潴留所致。胃肠道动静脉畸形发生率增高，结果这些患者很容易出现胃肠道出血和贫血。出血通常是由于von Willebrand's因子结构获得性缺陷所致。钙化性体循环栓塞也可发生。

2. 体格检查　在主动脉狭窄的患者，根据狭窄的严重程度、搏出量、左心室功能和瓣膜的钙化和硬化程度，可有一系列的体征(表66-2)。动脉脉搏上升缓慢，需较长时间才能达到峰值压且峰值降低、脉搏压变窄。颈动脉上升波可记录到脉搏波切迹，瓣膜狭窄越严重，动脉的脉搏波切迹越低。颈动脉可触及收缩期震颤。如无心力衰竭则颈静脉脉搏正常。无心力衰竭时心脏大小正常。心脏搏动呈抬举性，且可触及第四心音，在心脏基底部可触及主动脉收缩期震颤。严重的主动脉狭窄患者中80%～90%可闻及S_4奔马律、收缩中期杂音并在收缩期达高峰。孤立第二心音，第二心音是由于A_2和P_2压力过高或A_2微弱或缺乏所致。通常由于轻微的主动脉反流而可闻及微弱的舒张早期杂音。在瓣膜性的主动脉狭窄的年轻患者，其收缩期射血引发收缩期杂音。当狭窄严重时收缩期杂音消失。由于主动脉第二心音延迟，收缩期第二心音可出现矛盾性分裂，可能不出现舒张早期杂音。在许多病人特别是老年人，收缩期喷射性杂音不典型，可以很弱，被描述为海欧鸣音(或乐音或咕咕音)，可能只在心尖部听到。

表 66-2 不同程度严重主动脉狭窄病人的体格检查

	轻度	中度	重度＋左心室功能正常	重度＋左心室功能	重度＋心衰
动脉搏动	正常	轻度升高	早发/迟发	早发/迟发	小容量
颈静脉搏动	正常	正常	正常	正常	±
颈动脉震颤	±	±	±	±	±
心脏搏动	正常	抬举	抬举，连续的可触知的α波	抬举	抬举或减弱
心前区震颤	±	±	通常++	±	—
听诊					
S_4	—	±	++	＋	—
S_3	—	—	—	±	＋
ESS	＋	±	—	—	—
ESM 峰	收缩早期	收缩中期	收缩晚期	收缩中晚期，柔和	收缩中期，柔和或无
S_2	正常	正常或单一	正常或反常	单一	单一

α. 二尖瓣、三尖瓣反流和肺动脉高压的体征；S_4. 第四心音；S_3. 第三心音；ESS. 收缩期射血音；ESM. 收缩期、喷射音；S_2. 第二心音

有心力衰竭时颈静脉压通常增加，左心室扩张，出现第三心音，收缩期杂音可以很弱或消失。此时，体格检查的特点与不同病因（如扩张型心肌病）所引起的心力衰竭表现相似，而非主动脉狭窄（见第14章）。

严重瓣膜性主动脉狭窄常见于60岁或60岁以上的患者，其中大多数患者的临床特征倾向于多变。收缩期高血压者占20%，其中的半数有中度或严重的收缩期和舒张期高血压。在1/5的患者，心力衰竭是其首要症状。男女比例为2∶1。由于动脉壁增厚、顺应性减低，动脉脉搏升高正常甚至加快，脉搏压增宽。收缩期第二心音可消失或呈单一心音。如前所述，杂音可为高调的和音乐样的，可从心底部传导到心尖部或在心尖部听得最清，与二尖瓣关闭不全相似。

3. *胸部X线* 特征性的表现为心脏大小正常而有升主动脉近段扩张（狭窄后扩张）。侧位片上常可看到主动脉钙化。当今，二维超声上最容易识别钙化。主动脉瓣钙化是40～45岁主动脉狭窄患者的标志。在≥45岁患者，如果主动脉瓣没有钙化，严重主动脉狭窄的诊断则值得怀疑。然而，钙化的存在并不意味着瓣膜一定有狭窄或狭窄严重。在心力衰竭的患者，由于左心室和左心房扩张致心脏增大；肺野显示肺水肿和肺静脉充血及血流再分配。心力衰竭时，右心室和右心房也可扩张。

4. *心电图* 严重主动脉狭窄的心电图表现为左心室肥厚伴或不伴有继发性ST-T波变化。然而，在10%～15%的严重主动脉狭窄患者，心电图不能显示左心室肥厚，认识到这一点是很重要的。事实上，某些患者的心电图可完全正常。80%患者存在左心房扩大和（或）肥厚、和（或）传导延迟的P波异常（$P \geqslant 0.12s$）。心电图可表现为左束支传导阻滞、右束支传导阻滞伴有电轴左偏或右偏，偶尔为孤立的右束支传导阻滞。在某些患者，传导异常是由于主动脉瓣钙化延伸到特殊传导组织所致，甚至可导致心脏阻滞。患者通常为窦性心律。出现房颤提示伴随有二尖瓣疾病、冠心病或继发于主动脉瓣疾病的心力衰竭。在有钙化性主动脉瓣膜狭窄的老年患者房颤相当常见，可能与伴发疾病增加有关。

（五）实验室检查

1. *超声心动图/多普勒超声* 超声心动图/多普勒超声是重要的无创伤性检查（见第17章）。正常情况下在超声心动图上，收缩期主动脉瓣叶几乎见不到。但在主动脉瓣二叶瓣化时，可看到离心的瓣叶。主动脉瓣叶由于钙化或纤维化可能增厚；然而没有瓣膜狭窄的老年人也可有增厚的瓣尖。在心排血量降低的其他情况下，主动脉瓣开口也可变小。左心室肥厚通常导致室间隔和左心室后壁增厚。左心室腔大小正常。所有这些异常在二维超声心动图上可以清楚看到。当左心室收缩功能受损时，左心室和左心房扩大，收缩时空间的缩短分数降低。

M型或二维超声心动图，评价主动脉瓣膜狭窄的严重程度时是不太可靠的技术。在成年人



中，超声上纤薄的主动脉瓣叶的正常运动是排除严重主动脉瓣狭窄强有力的证据。正确使用超声/多普勒可对瓣膜的压力阶差和主动脉瓣口面积进行很好的无创评价。在最好的实验室里，当与心导管的结果比较时，超声测得的平均压力阶差的标准误是(10mmHg)。因此多普勒测得的平均压力阶差是导管测得数值(±20mmHg)(95%可信区间)。同样主动脉瓣口面积是导管测得的数值±0.3cm^2。一项研究比较了 156 例患者用多普勒超声和心导管进行测定主动脉瓣口面积。在 125 例心导管上 AVA≤0.8cm^2 的患者中，36 例患者(29%)多普勒测定时 AVA≥0.9cm^2；心导管测定的 7 例主动脉瓣口面积>1.0cm^2 患者中，多普勒估计值是 1.0cm^2；对这 7 例患者的检查解释必须谨慎，因为它们可能是一个高度选择的亚组患者。根据多普勒测定的压力阶差可作为评价主动脉瓣狭窄严重程度的指标(表 66-3)。在一组 636 例进行心导管检查的患者中，没有一例患者的主动脉瓣压力阶差对评价严重主动脉瓣狭窄是敏感的和特异的。平均压力阶差≥6.7kPa(50mmHg)或峰值压力阶差≥8.0kPa(60mmHg)对评价严重主动脉瓣狭窄较特异，有 90%或更高的阳性预测价值。寻找一个有 90%阴性预测价值的压力阶差低限值是不太可能的，因此平均压力阶差<6.7kPa(50mmHg)可以是轻度、中度或重度主动脉瓣狭窄。

表 66-3　与主动脉严重狭窄相关的成人多普勒阶差指南

阶差峰值(mmHg)	中度阶差(mmHg)	严重主动脉狭窄
≥80	≥70	高度怀疑
60～79	50～69	可能
<60	<50	不可能
主动脉狭窄程度的建议分级		
主动脉狭窄	AVA(cm^2)	AVA 指数(cm^2/m^2)
轻度	>1.5	>0.9
中度	>1.0～1.5	>0.6～0.9
重度	<0.8～1.0	≤0.4～0.6

当不能进行充分的经胸超声检查时，经食管超声/多普勒是诊断主动脉瓣异常和评价严重程度的有用手段。

2. *心导管和造影*　心导管仍然是精确评价主动脉瓣狭窄严重程度的标准技术。同时测定左心室和升主动脉压力、心排血量(根据 Fick 原理或指示剂稀释原理测定)。计算主动脉瓣口面积是很重要的(见第 20 章)。当 主动脉瓣口面积≤1.0cm^2或面积指数≤0.6cm^2/m^2时可被认为是重度主动脉瓣狭窄(见表 66-3)。左心室收缩泵功能可以通过测定左心室舒张末期和收缩末期容量和射血分数进行定量评价。值得注意的是在有重度主动脉瓣狭窄时后负荷增加，射血分数的检测往往会低估心功能状态。

存在冠心病时其病变部位和严重程度可以通过选择性冠状动脉造影进行估价(表 66-4)。伴随的冠心病的概率根据不同人群组成其差异相当大。据报道 50%的主动脉瓣狭窄和 20%的主动脉瓣反流患者合并有冠心病。总之，≥50 岁的人群当中，大约 50%合并有冠心病(表 66-5)。

表 66-4　主动脉瓣疾病：冠状动脉造影适应证

≥35 岁
<35 岁
左心室功能异常
症状或体征表明冠状动脉疾病
两个或多个早期冠状动脉疾病危险因素(女性除外)

CAD. 冠状动脉疾病(From. Rahimtoola)

表 66-5 单独主动脉瓣置换:伴随冠状动脉疾病的发病率

	VACu-OP 研究*	Mayo 医院+	MGH≠(80～89 岁)
总病例数	643	618	64
合并冠状动脉疾病病例数	312	321	37
(%)	49%	52%	58%
1 支血管	17%	22%	27%
2 支血管	17%	14%	19%
3 支血管	15%	17%	13%
合并冠状动脉左室干者	-	5%	3%

* Sethi Gk, et al; ≠ Levincon JR, et al; +. Mullany GJ, et al; MGH. MGH. Masschusetts Geneoal hospiful; VA. veterans Administration; VD. 血管疾病

3. *门控心血池核素显像* 对心功能的评价方面,门控心血池显像能够提供与二维超声和左心室造影相似的信息。当左心室造影不成功和超声检查不满意的时候,核素心血池显像是很有价值的。

4. *运动试验* 除非某些研究的特殊原因,否则对重度主动脉瓣狭窄患者一般不提倡做任何形式的运动检查,除非有特殊的原因。如果这些患者做运动试验可诱发室性快速性心律失常和室颤,尤其当这些患者伴随有严重的冠心病时。如果对主动脉瓣狭窄的严重程度有疑问并且考虑到患者的症状不是由主动脉瓣狭窄引起,那么在做运动试验之前一定要确定患者没有严重的主动脉瓣狭窄和伴发冠心病。偶尔,在没有任何症状的重度主动脉瓣狭窄患者,当排除了伴随有严重狭窄的冠心病时,可以在有经验专业人员的严密监护下进行运动试验以评价运动耐力。

5. *动态心电图* 在怀疑有心律失常或有无痛性心肌缺血的患者,有时需要动态心电图检查(见第 41 章)。

6. *诱发诊断试验* 有时由于较低的主动脉瓣平均压力阶差可使得主动脉瓣狭窄的严重程度遭到怀疑。由于严重的狭窄或由于搏出量较低只能使瓣膜开到一定的限度,从而使得测到的主动脉瓣口面积较小;即使在超声/多普勒上测得的主动脉瓣口面积也较小;但实际上,主动脉瓣狭窄的严重性可能是重度、中度或轻度 。静滴正性肌力药物,如多巴酚丁胺,可以增加心排血量(或每搏量)和心率(或收缩期射血时间的缩短),通常有助于正确诊断。

在这种情况下,静滴多巴酚酊胺之前和静滴多巴酚酊胺期间,同时小心翼翼地测量心排血量和左心室和主动脉瓣压力是很重要的。无论主动脉瓣狭窄是轻度或重度,随着静滴多巴酚酊胺压力阶差会增加;然而在轻度主动脉瓣狭窄患者,主动脉瓣口面积明显增加;但重度主动脉瓣狭窄则主动脉瓣口面积不增加或增加幅度很小(大约 10%)。

(六)临床诊断

对瓣膜性心脏病的临床诊断有多个步骤(表 66-6)。首先是完整的临床评价,包括病史、体格检查、心电图和胸部 X 线检查。其次,所有心脏瓣膜的病变、心室功能、血流动力学、以及是否伴发冠心病、其他心血管疾病和其他器官疾病及严重程度都应该进行评价。在进行其他试验之前,列出一些,需要回答的问题并确定某些问题是必须回答的,也是很重要的。这些试验应很可能能够回答这些问题,并能在你所在的医院进行,以下的标准必须要注意:可靠性、准确性、危险性最低、合理(最低)的价格。医师应该结合患者的情况,对这些试验的结果时进行综合评价评估,最后对患者的治疗做出建议。

表 66-6　瓣膜性心脏病病人临床诊断步骤

1. 完整的临床评估	**3. 对需要回答的问题列表**
病史	**4. 需要回答的问题的可能原因**
体格检查	**5. 按照下列标准凭个人直觉做些检查可能为这些问题提供答案：**
心电图	可信度
胸部X线片	精确性
2. 疾病严重度的诊断和评价	病人的最低风险
所有瓣膜	可能（或最低）费用
心室功能	**6. 对检查结果进行评价**
对血流动力学影响	**7. 对病人做完整评价**
冠状动脉疾病	**8. 对治疗的建议**
其他心脏病	
对其他脏器的影响	
其他脏器病变	

(From. Rahimtoola)

在一个前瞻性、双盲的瓣膜性心脏病的研究中，确定了主动脉瓣狭窄诊断的敏感性、特异性和评价主动脉瓣狭窄严重程度的准确度（表66-7）。这项研究揭示了下列要点：①对主动脉瓣狭窄的临床评估是敏感的、高特异性、相当地准确性；对中度或重度的主动脉瓣狭窄，临床评价更准确。这强调了对患者进行全面体格检查的重要性。②超声/多普勒检查在一定程度上改善了对患者评估的准确性。③临床和超声/多普勒检查评价患者不能达到100%的特异性，原因是因为有时在一部分患者中，不能区别轻度主动脉瓣狭窄和通过正常或轻微病变主动脉瓣的湍流。④当主动脉瓣狭窄为中度或重度时，临床评价和超声/多普勒检查是很好的诊断方法。⑤临床评价和超声/多普勒检查的一个主要的难点是不能精确地区分某些中度和重度主动脉瓣狭窄的患者。

表 66-7　对有主动脉狭窄病人运用临床评估和多普勒做出决策

	临床评估(%)	超声/多普勒(%)
主动脉狭窄的诊断		
敏感性	78	100
特异性	92	92
诊断的精确性		
所有水平的严重性	48	65
中度和重度主动脉狭窄	100	100

(From. Kotlewski. et al)

（七）自然病史和预后

瓣膜性主动脉瓣狭窄是一种随时间延长而进展的疾病。使之进展为严重流出道狭窄的因素和所需时间尚不清楚；然而老年人的主动脉瓣狭窄进展比年轻人快却是可能的。在一组142例轻度狭窄的主动脉瓣狭窄患者中（导管证实主动脉瓣口面积＞1.5cm²），8%在10年内、22%在20年内、38%在25年内进展为重度主动脉瓣狭窄。到第25年时，38%的患者仍然为轻度主动脉瓣狭窄（表66-8）。在进展为重度主动脉瓣狭窄后，无症状期持续时间仍不清楚；一些资料表明无症状期可能在2年以下。这些无症状重度主动脉瓣狭窄患者的临床结果尚不清楚。在一组123例年龄在(63±16)岁的无症状患者中，心脏事件（死亡或

需行主动脉瓣手术)的实际可能性在1年时，是7%±5%，3年时是38%±8%，5年时是74%±10%。以多普勒超声测定的峰值主动脉喷射速率评价心脏事件的2年发生率，当该值>4m/s时为79%±18%，3～4m/s时为66%±13%，<3m/s时为16%±16%。然而，应该记住以多普勒超声测定的压力阶差和峰值主动脉喷射速率也有一定的局限性。心脏科医师所诊断的成人重度主动脉瓣狭窄患者中的绝大多数都是有症状的。

表 66-8 轻度主动脉狭窄* 的自然病史(*n*=142)

	10年(%)	20年(%)	30年(%)
轻度	88	63	38
中度	40	15	25
重度	8	22	38

* 轻度主动脉狭窄定义为瓣口面积>1.5cm²

成人重度主动脉瓣狭窄常是致命的，尤其是患者有症状时，其预后往往比许多类型的肿瘤还要差。3年的病死率接近36%～52%；5年的病死率是52%～80%；10年病死率是80%～90%。一组有关老年人(平均77岁)的研究数据表明，1年和3年的病死率分别是44%和75%。一旦出现严重的症状(心绞痛、晕厥或心力衰竭)，平均生存期是2～3年(表66-9)。几乎所有出现心力衰竭的病人都在1～2年死亡。症状的联合更加预兆生存率的明显降低，是一种不祥的征兆。像猝死、晕厥可发生在重度主动脉瓣狭窄的患者，其精确的发生率不太好确定，大约是5%。多数但不是所有的患者在出现致命的事件之前都有一些心脏症状；有时惟一的症状可能是劳力性昏厥。主动脉瓣硬化的患者，其心血管死亡率和心肌梗死发生率增加了50%，这种发生率比主动脉瓣狭窄患者的发生率要低，主动脉硬化似乎是血管粥样硬化的一个标记物。

表 66-9 重度主动脉狭窄有症状的平均生存年限

	尸检数据*(年)	心异度检查(A)+
所有	3	23
心绞痛	5	45
晕厥	3	27
心力衰竭	<2	11

* 来自于：Rass and Braunwald；+来自于：Horstkotte and Loogen

(八)治疗

所有主动脉瓣狭窄的患者都需要应用抗生素预防感染性心内膜炎(见第90章)。若那些由风湿原因引起瓣膜损害的患者，需要另外预防风湿热的复发。在轻度或中度主动脉瓣狭窄的患者通常很少有症状或并发症，不需要特殊的药物治疗(表66-10)。轻度狭窄的患者，应鼓励其进行正常的生活。中度狭窄的主动脉瓣狭窄患者应避免中度到重度的体力活动和竞争性的体育活动。轻度或中度的主动脉瓣狭窄患者伴有房颤时，应该尽快地被转复为窦性心律。在重度的主动脉瓣狭窄患者，大概需要急诊转复为窦性心律。

表 66-10 主动脉瓣狭窄病人的内科治疗

Ⅰ.抗生素的预防
- A. 感染性心内膜炎
- B. 复发性风湿性心脏炎

Ⅱ.限制性运动
- A. 高强度锻炼
- B. 心赛性运动

Ⅲ.心律失常
- A. 预防和(或)控制
- B. 如有可能恢复窦律

Ⅳ.正性肌肉药物(如有必要)
- A. 如有可能避免负性肌力和负性节律的药物
- B. 利尿药——慎用
- C. 动-静脉扩张药——慎用

Ⅴ.无症状病人的随访
- A. 轻度主动脉狭窄：每2～5年
- B. 中度主动脉狭窄：每6～12个月
- C. 症状进展者：即刻

(Copyright SH Rahimtoola)

1. 外科治疗　对有症状的重度主动脉瓣狭窄患者，应建议其进行手术治疗。对年轻人来说，如果瓣膜较柔软且活动度尚可，简单的瓣膜交界部切开或瓣膜修复术可能是切实可行的；手术病死率<1%，手术能够在较大程度上减轻流出道狭窄。在有经验和技术的治疗中心，对某些患者，经导管球囊瓣膜成形术是可选择的治疗。这两种措施是能够减轻症状的方法，可以使主动脉瓣置换术延迟数年。老年患者和瓣膜有较重钙化、僵硬的年轻患者需要行瓣膜置换术。有症状的重度主动脉瓣狭患者，其自然病程通常是令人沮丧的(如10年病死率是80%～90%)，但在行主动脉瓣置换术后会有较好的临床转归，尤其是在患者不伴有心脏本身和其他非心脏病变时。对无症状，重度主动脉瓣狭窄患者的自然病史不太清楚，况且这种情况预后也不一定好，因此即使是无症状的患者也应该建议行主动脉瓣置换术。然而对所有无症状的患者都做主动脉瓣置换术尚未得到多数人的一致认可；但对因为冠心病、主动脉或其他瓣膜疾病，及有左心室功能不全、伴或不伴有冠心病的无症状主动脉瓣狭窄患者需要外科手术时，同时进行主动脉置换术是确定的适应证(表66-11)。

表66-11　严重主动脉瓣狭窄：外科治疗建议

Ⅰ. 所有有症状的患者	F. 年龄≥60～65岁
A. 左心室功能正常：有可能	G. 非常严重的主动脉狭窄≤0.7cm²；0.4cm²/m²
B. 左心室功能异常：急需	H. 其他
C. 心衰：急诊	1. 对运动锻炼，皮肤异常者
Ⅱ. 无症状的患者	a. 高血压/无或有轻度血压升高
A. 需要进行冠状动脉、大动脉和其他瓣膜手术的病人	b. 心肌缺血
B. 合并严重冠状动脉狭窄的	c. 左心室功能失常
C. 左心室功能不全	d. 心律失常
D. 左心室射血分数进行性下降	2. 心律失常
E. 左心室肥厚	a. 室性或房性快速性心律失常
1. 少数人尤其是妇人在≥11～12mm	b. 一度的房室传导阻滞
2. 多数人尤其是男人在≥13～14mm	

主动脉瓣置换术手术病死率大约为4%。有经验的中心技术较好的医师，对不伴有冠心病、心力衰竭或其他疾病因素的主动脉瓣狭窄患者主动脉瓣置换术的病死率是1%～2%。在NYHA心功能分级为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级的患者，主动脉瓣置换术的手术病死率分别为1.25%、1.81%、3.69%和7.05%。伴有冠心病的主动脉瓣狭窄患者在行主动脉瓣置换时应同时行冠状动脉旁路移植术，这样手术的即刻和迟发术后病死率都会降低(表66-12)。同时行主动脉瓣置换术和冠状动脉旁路移植术手术病死率为6.8%。对于80多岁或年龄较大的人，手术病死率较高：单纯做主动脉瓣置换术病死率为6%，联合行主动脉瓣置换术和冠状动脉旁路移植术病死率为10%。

在重度主动脉瓣狭窄患者，主动脉瓣置换术可使生存率得到升高(图66-4)，即使在那些术前左心室功能正常的患者也是如此。如果术前心肌没有损害，术后心功能也将保持正常。术后左心室肥厚会向正常的方向逆转，在2年后继续以较慢的速度保持逆转，可一直持续到主动脉瓣置换术后8～10年。在那些术前有过度左心室肥厚的患者，左心室肥厚逆转缓慢或一点也不逆转，这些患者可能存在持续的严重左心室舒张功能不全，在早期术后和出院后都将是一个很困难的临床问题，其临床特点相当于肥厚型非梗阻性心肌病，应积极按照该病处理。生存的患者其功能将会得到改善。

主动脉瓣置换术后10年的生存率是50%或

表 66-12 主动脉瓣置换手术死亡率和后期生存率，对冠状动脉旁路移植术的影响

	1982～1983	1967～1976					
	手术死亡率（%）	手术死亡率（%）	所有病人（%）	1支血管（%）	2支血管（%）	3支血管（%）	左主干
主动脉置换术＋无冠状动脉病变	1.4	4.5	63	—	—	—	—
主动脉瓣置换术＋冠状动脉疾病＋冠状动脉旁路移植	4.0	6.3	49	38	28	34	11
主动脉瓣置换术＋冠状动脉疾病＋无冠状动脉旁路移植	9.4	10.3	36	65	22	13	1

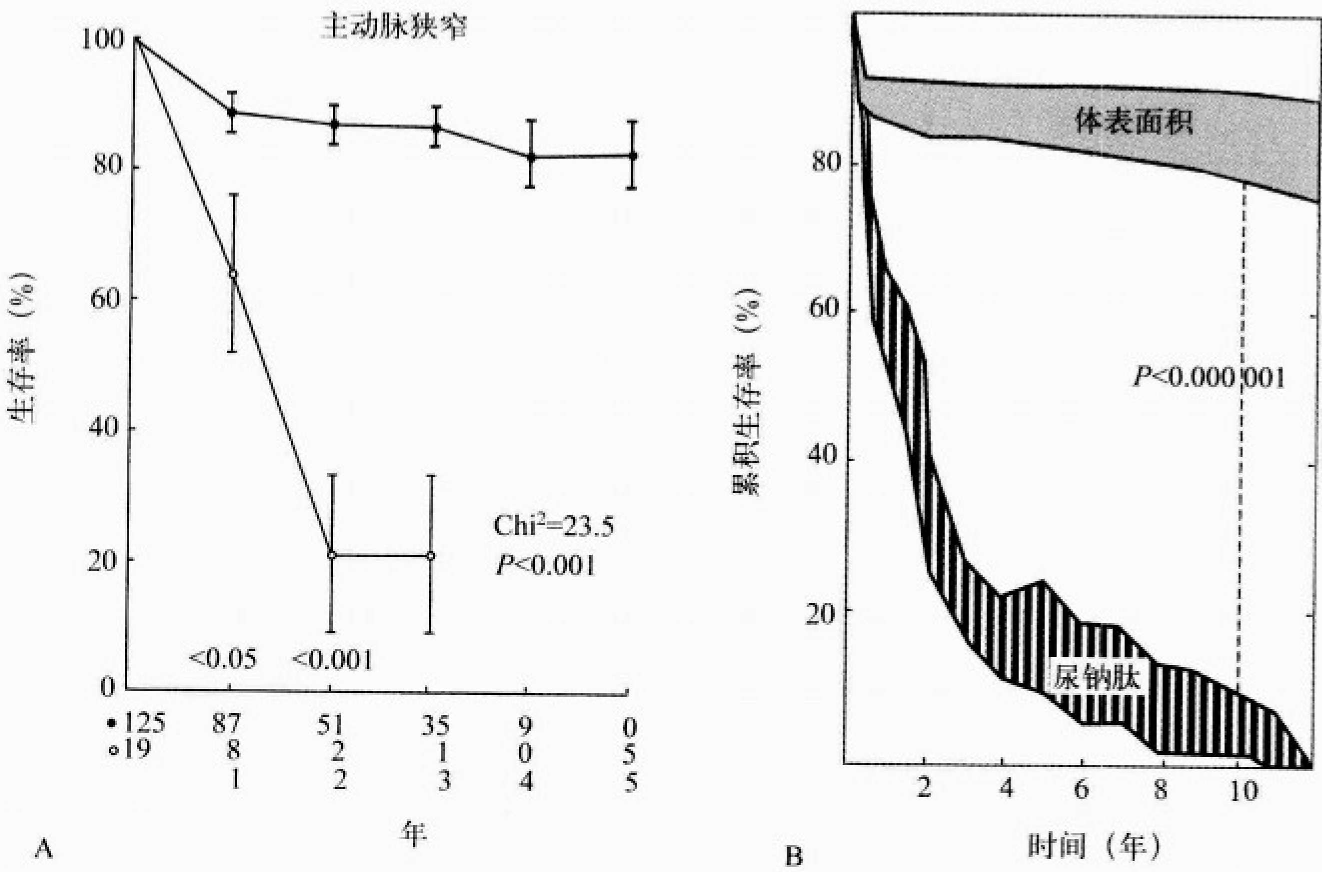


图 66-4 在严重主动脉瓣狭窄患者行瓣膜置换核术的研究中，尚无任何前瞻性随机研究，将来进行此项研究的可能性也较低，两项研究比较了同一时期，左心室收缩功能正常患者 AVR 及药物治疗的结果（A 图），接受 AVR（闭合环）的患者生存率较接受药物的患者高（B 图）接受 AVR 患者（BSA）较接受药物治疗患者相比，生存率明显升高，手术治疗及药物治疗相比，生存率相差悬殊，证明 AVR 可明显提高严重主动脉瓣狭窄患者生存率

更高，15 年的生存率是 33%或更高。大约 40%迟发性死亡的患者与人工瓣膜没有关系，而是与伴随的心脏异常或其他器官异常有关系。所以，后期的生存率在不同亚组患者将会有所不同。老年人（≥65 岁）主动脉瓣置换术后 10 年的相对生存率（与人群中年龄、性别相匹配的人相比较时的实际生存率）显著地高于那些年龄＜65 岁的人：分别为 94%和 81%（图 66-5）。

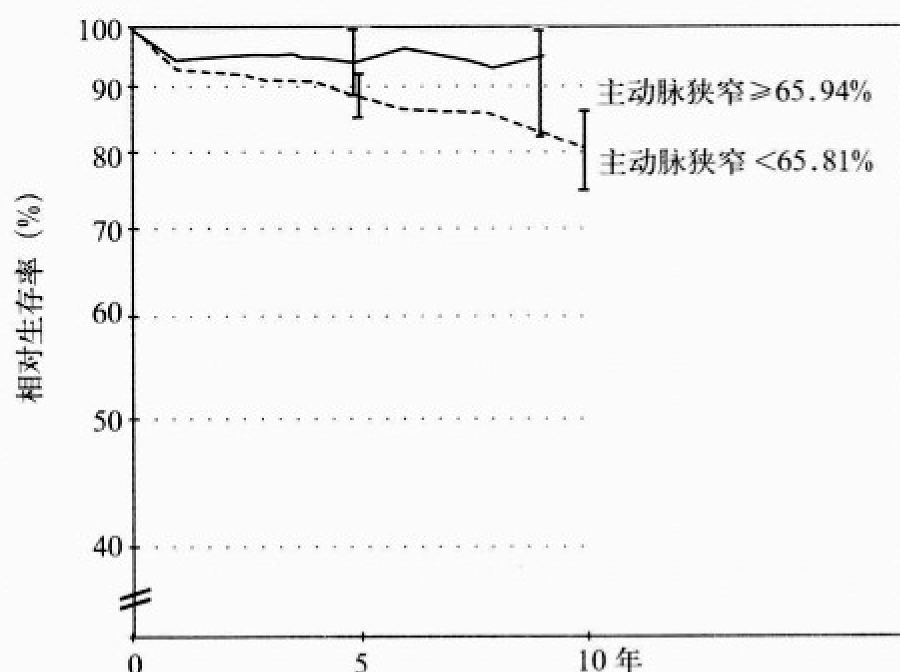


图66-5 瑞典.karolinska中心进行一项年龄≥65岁主动脉瓣疾病AVR后长期生存率的研究，研究主要比较相对生存率（比较AVR患者与相同人群中年龄、性别的匹配性）、年龄<65岁患者相对生存率为81%，明显低于100%，年龄≥65岁患者10年后生存率为94%与其他人群（100%）相比无明显差异，这些数据表明（1）年龄≥65岁患者接受AVR与其他年龄、性别相匹配人群相比，生存率几乎一致，（2）年龄≥65岁患者，远期生存率高于年龄≤65岁患者

2. 心力衰竭　有心力衰竭的患者应该住院，应用洋地黄和利尿药治疗，并且应尽快手术治疗。血管紧张素转化酶抑制剂类药物应慎用或不用。应监护患者以免发生低血压；如发生血压明显下降应停用或减量。如果心力衰竭对药物治疗效果不好或不能很快起到药物治疗作用，则有必要考虑尽快手术。在选择性重症患者，经导管球囊瓣膜成形术是一个很重要的过渡程序，通常，它改善患者的血流动力学，使得患者能更好地适应瓣膜置换术。主动脉瓣狭窄伴有心力衰竭时行主动脉瓣置换，围手术期病死率是10%或更低。虽然较无心力衰竭者死亡率较高，但手术后其后期生存率要高，且远远高于那些用药物治疗的患者；手术成功的患者的7年生存率是84%。当伴有冠心病时其生存率较低。只要没有围手术期心肌损害，术后所有病人的心功能均会有所改善；2/3的患者，术后心功能可恢复正常（图66-6）。一些患者心功能改善并不显著，主要发生在术前存在长时间的左心室功能不全和伴发有冠心病的患者。另外，手术生存者的功能明显改善。术前存在的左心室肥厚和扩张将会向正常逆转。尽管重度主动脉瓣狭窄伴有心力衰竭患者在主动脉瓣置换术后有比较好的临床结果，重要的是应认识到手术在心力衰竭发生之前做更好。在平均压力阶差≥4.0kPa（30mmHg）、左心室射血分数≤0.35的重度主动脉瓣狭窄患者的手术病死率较高；然而生存者的左心室功能和心功能分级会有改善。在那些有重度主动脉瓣狭窄、心力衰竭和严重肺动脉高压的病人，手术病死率较低的，远期的生存率较低；但仍然优于那些只接受药物治疗的患者。

6%的老年人可出现心源性休克，这些患者的住院病死率较高，大约达50%。出院后如果患者的瓣膜狭窄没有减轻的话，继发的死亡率也较高。这样这些患者需要在血流动力学监护下强化药物治疗，同时（可用或不用导管球囊瓣膜成形术进行过渡）有必要进行急诊手术（表66-13）。

3. 经导管球囊瓣膜成形术　在钙化的主动脉瓣狭窄患者，经导管球囊瓣膜成形术（catheter balloon valvuloplasty，CBV）后主动脉瓣口面积平均增加0.3cm²，最终主动脉瓣口的平均面积大约是0.8cm²，所以，许多患者继续保持着重度主动脉瓣狭窄。30d、1年、3年的病死率平均是14%、35%和71%，在老年（平均年龄78岁±9岁）的钙化性主动脉瓣狭窄患者，其死亡率与病变本身的自然病史相似。经导管球囊瓣膜成形术适合于下列两种情况：一是可作为需要急诊非心脏

表 66-13　主动脉狭窄成人患者球囊成形术的推荐

建议	级别
1. 血流动力学不稳定的高危患者需主动脉瓣置换术的术前过渡	Ⅱa
2. 合并其他严重病变可作为一种缓解症状的方法	Ⅱb
3. 需要紧急非心脏外科手术者	Ⅱb
4. 主动脉瓣置换者的替代方法	Ⅲ

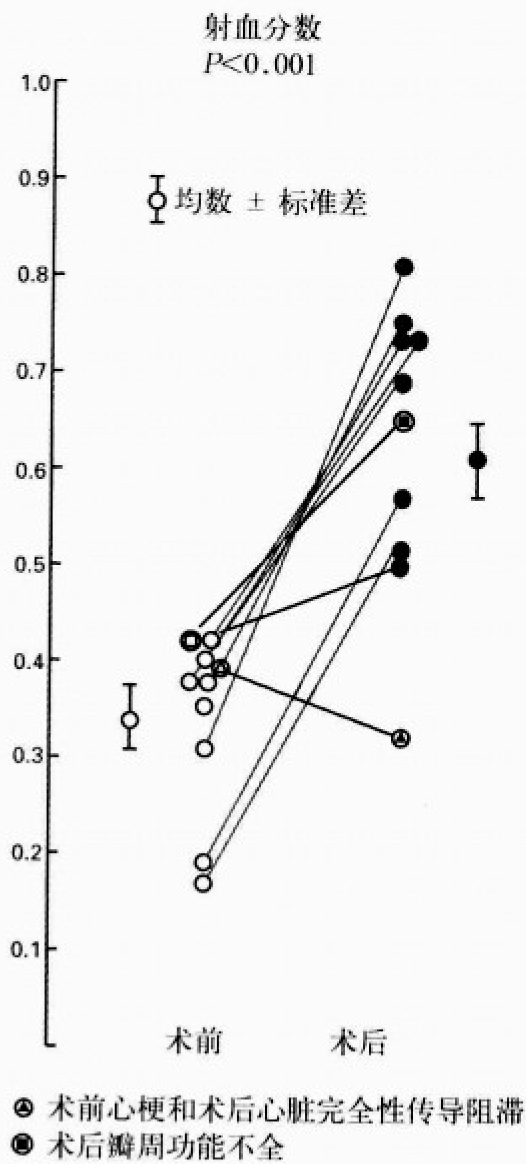


图 66-6　每个患者左心室射血分数改变的研究

严重主动脉瓣狭窄患者出现 LV 收缩功能障碍和心衰症状，经 AVR 后，左心室射血分数由 0.34 升至 0.63，除 1 例患者外其余患者 LV 射血分数均明显增高，患者出现射血分数降低主要是围手术期出现心肌梗死和完全性传导阻滞，仅有 1 例患者 AVR 术前发生心肌梗死，EF 术后升高较小，需要指出 2/3 的总 EF 可恢复正常，其中 2 例患者术前 EF 值较低(0.18 和 0.19)，同样可使 EF 值恢复正常，这些数据提示患者并没有 EF 值限制，从而不能进行手术，数据同时提示 EF 值越低越应立即进行手术

手术时的一种过渡治疗；二是在一些亚组病例(表 66-14)如瓣膜弹性好、交界处粘连而非钙化的年轻病例。

美国心脏病协会/美国心脏病学会制定的实践指南的建议列于表 66-13 和表 66-15。指南不是也不应该是一种法律。在临床实践中应用这些指南需要遵循下列原则：①Ⅰ类和Ⅲ类适应证适合于这些类别当中的所有患者，除非有特殊的临床情况限制了这些适应证的临床应用。②Ⅱ类适应证依据患者不同的临床情况和所就诊的医疗中心的技能和经验而定。

二、急性主动脉瓣关闭不全

(一)病因

急性主动脉瓣关闭不全(主动脉瓣反流)的两个最常见原因是感染性心内膜炎和人工瓣膜功能障碍。其他原因包括主动脉夹层、高血压和外伤。与夹层有关的主动脉瓣反流是指夹层累及升主动脉到主动脉瓣环和主动脉根部。与高血压有关的主动脉瓣关闭不全通常是轻微的和短暂的；它与主动脉压的急剧明显升高有关，当血压控制至正常时，主动脉瓣反流就会消失，除非主动脉瓣环、根部或瓣叶已经发生了永久性损害。

(二)病理生理

左心室舒张期压力-容量关系在急性主动脉瓣反流的病理生理中起着重要的作用(图 66-7)。应该考虑到两点：①左心室在急性期的扩张能力是有限的；结果是急性主动脉瓣反流的容量负荷过重引起了左心室舒张期压力的迅速增加(图 66-7 中的曲线 B)。②在急性主动脉瓣反流发作前的左心室舒张期压力-容量关系。如果由于伴随的病变(如主动脉瓣狭窄或高血压)，左心室已经僵硬或者顺应性低于正常，急性主动脉瓣反流

表 66-14　严重主动脉瓣钙化主动脉瓣球囊成形术推荐建议

Ⅰ. 术前治疗到主动脉瓣置换术	Ⅲ. 其他情况
A. 心源性猝死	A. 主动脉瓣置换术有极高危险因素的病人
B. 中到重度心力衰竭	B. 对于非心脏原因或心脏原因而非主动脉狭窄的患者主动脉瓣置换术并不是必需的手术
C. 急诊/急需非心脏性手术	C. 拒绝手术的病人
Ⅱ. 生存时间有限的病人	Ⅳ. 少见情况
A. 非心脏性原因(如癌症)	A. 治疗性实验：对于有每搏量低。压力阶差低，有主动脉狭窄但严重疾病在激发性诊断试验后仍怀疑者
B. 其他主动脉狭窄的心脏原因	

表 66-15　主动脉狭窄需要进行主动脉瓣置换术的推荐

建议	级别
1. 严重主动脉瓣狭窄有症状者	Ⅰ
2. 严重主动脉瓣狭窄准备行冠状动脉旁路移植术者	Ⅰ
3. 严重主动脉瓣狭窄准备行主动脉或其他心脏手术者	Ⅰ
4. 中度主动脉狭窄准备行主动脉或其他心脏瓣膜手术或冠脉旁路移植者	Ⅱa
5. 重度主动脉狭窄有症状者	
·左心室收缩功能障碍	Ⅱa
·对锻炼反应异常者(如血压升高)	Ⅱa
·室性心动过速	Ⅱb
·中度或重度左心室肥厚(≥15mm)	Ⅱb
·瓣口面积<0.6m²	Ⅱb
6. 无上述 5 项但有症状者以预防猝死	Ⅲ

容量负荷过重的结果，与正常左心室(曲线 B)比较，左心室舒张期压力将会急剧上升(曲线 A)。相比之下，如果由于既往的病变如存在轻度主动脉瓣反流(曲线 C)左心室已经有所扩张，则发生急性主动脉瓣反流时左心室压力会逐渐上升，不过最后也会达到与正常或僵硬左心室同样高的压力水平。

轻度的急性主动脉瓣反流对血流动力学影响不大或无影响异常，例如合并有高血压者。当主动脉瓣反流程度逐渐加重时将会引起血流动力学的明显异常，并且重度的主动脉瓣反流将会引起与心力衰竭相似的临床表现。

严重的急性主动脉瓣反流会造成大量的血液反流，引起左心室舒张期血容量的增加。急性情况下，左心室舒张末期容量仅会轻微增加(不超过 20%～30%)，此时左心室舒张期压力-容量关系就变得尤为重要。左心室收缩期泵功能最初是正常的(图 66-8)。左心室舒张期压力的增加导致平均左心房压和肺静脉压增加，并引起不同程度的肺水肿。如左心室扩张而收缩期泵功能正常，可使左心室搏出量增加。然而，大量的左心室搏出量在舒张期反流至左心室，导致前向搏出量降低。此时左心室通过两种机制进行代偿：一是增加心肌收缩力，更重要的是通过代偿性的心动过速维持足够的前向心排血量。结果前向心排血量起初可能维持在适宜的水平，如果代偿机制不足，前向心排血量则降低。无论是否有足够的心排血量，肺水肿都产生临床上心力衰竭的症状。继而，左心室收缩泵功能异常，肺水肿进一步加重，前向心排血量进一步降低，临床出现更严重的心力衰竭。

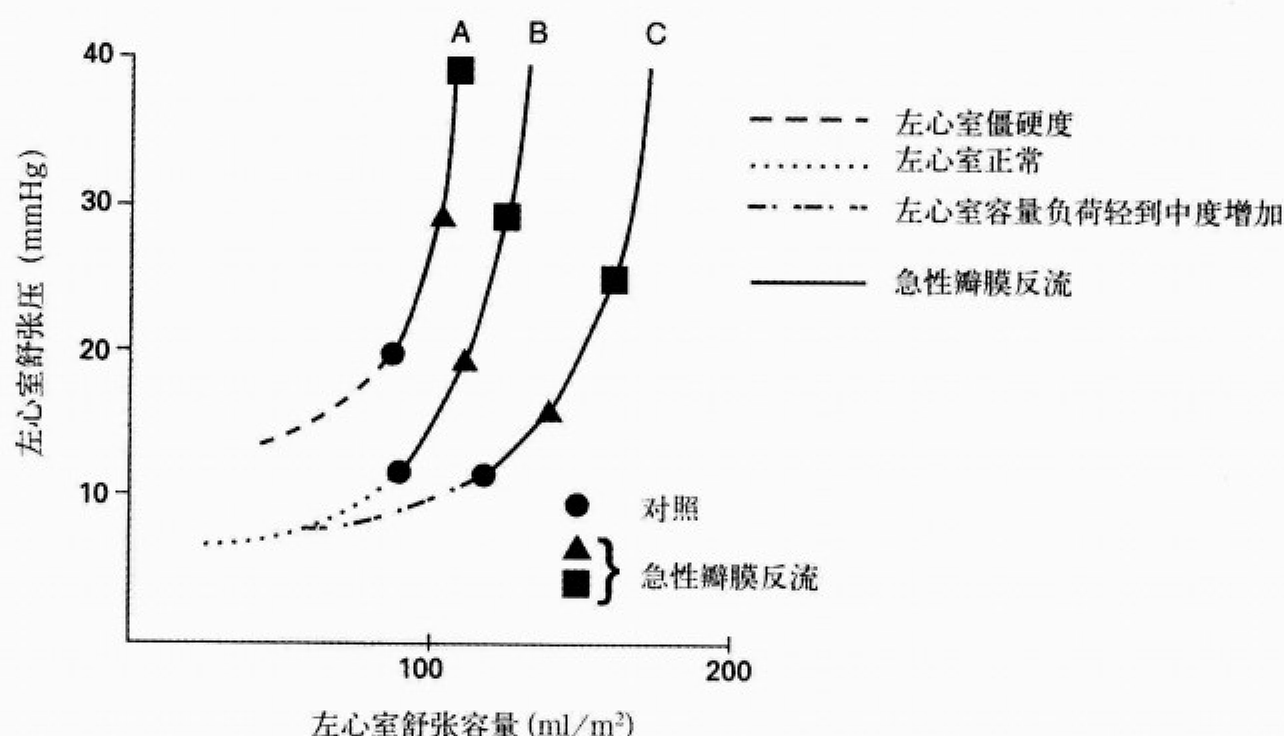


图 66-7 急性瓣膜反流左心室舒张期压力容量关系

(曲线 B)左心室舒张期压力-容量曲线正常的病人急性主动脉反流所致容量超负荷产生左心室舒张压快速升高在急性主动脉反流之前。左心室舒张压将会或多或少升高是急性主动脉瓣反流容量超负荷的结果，依靠于左心室是否还僵硬(曲线 A)来自于先前容量超负荷的或者某种程度的扩张(曲线 C)(From Rahimtoola)

(三)临床表现

病史和体格检查

临床表现与既往存在的引起急性主动脉瓣反流的病因有关。例如患者可能有感染性心内膜炎的周围体征、外伤史、主动脉夹层引起的胸严重痛。其他临床表现与主动脉瓣反流本身有关。如果主动脉瓣反流是轻度的，患者通常是无症状的；在有症状的患者，通常为心力衰竭的表现。

在体格检查方面，在有症状的急性主动脉瓣反流患者，通常表现为心动过速。动脉脉搏表现为压力上升的速率增加。除非有非常严重的心力衰竭，收缩压通常是正常的，而舒张压则为正常范围或可能降低。脉压通常是正常的。所以，尽管没有慢性，重度主动脉瓣反流典型的周围体征，而动脉压的上升速率的快速增加却是一个很重要的诊断线索。心力衰竭的常见临床体征可以存在。在检查心前区的时候，左心室搏动可能正常的或轻微的向左移位；除非有左心室收缩功能不发生，心脏搏动通常是增强的。第一心音通常减弱，第二心音通常是单一的或减弱。如果有肺动脉高压，则会出现肺动脉第二心音亢进或有亢进的收缩期第三心音奔马律，没有收缩期第四心音奔马律。诊断主动脉瓣反流的临床必要条件是主动脉瓣反流杂音，表现为舒张早期或在主动脉第二心音之后立即开始的吹风样、逐渐减弱的舒张期杂音，最好用膜型听诊器听诊。在一些杂音听诊困难的患者，可让患者取坐位，前倾，并在呼气时屏气有利于听到杂音。如果在舒张早期或中期，升主动脉压与左心室压相等，则杂音可以是短暂而柔和的。如果存在 Austin Flint 杂音，则出现在心脏收缩前或舒张中期(见第 14 章)。

静脉吸毒者的一个重要的临床特征包括：①即使脉搏压较低，周围动脉搏动也有快速的升降；②静脉吸毒的警示体征；③窦性心动过速；④有肺水肿但胸片上心脏大小正常。

1. 胸部 X 线检查 胸部 X 线片可显示有肺水肿但心脏大小正常；然而所有心腔和肺动脉主干可以在某种程度上有所扩大。主动脉不扩张除

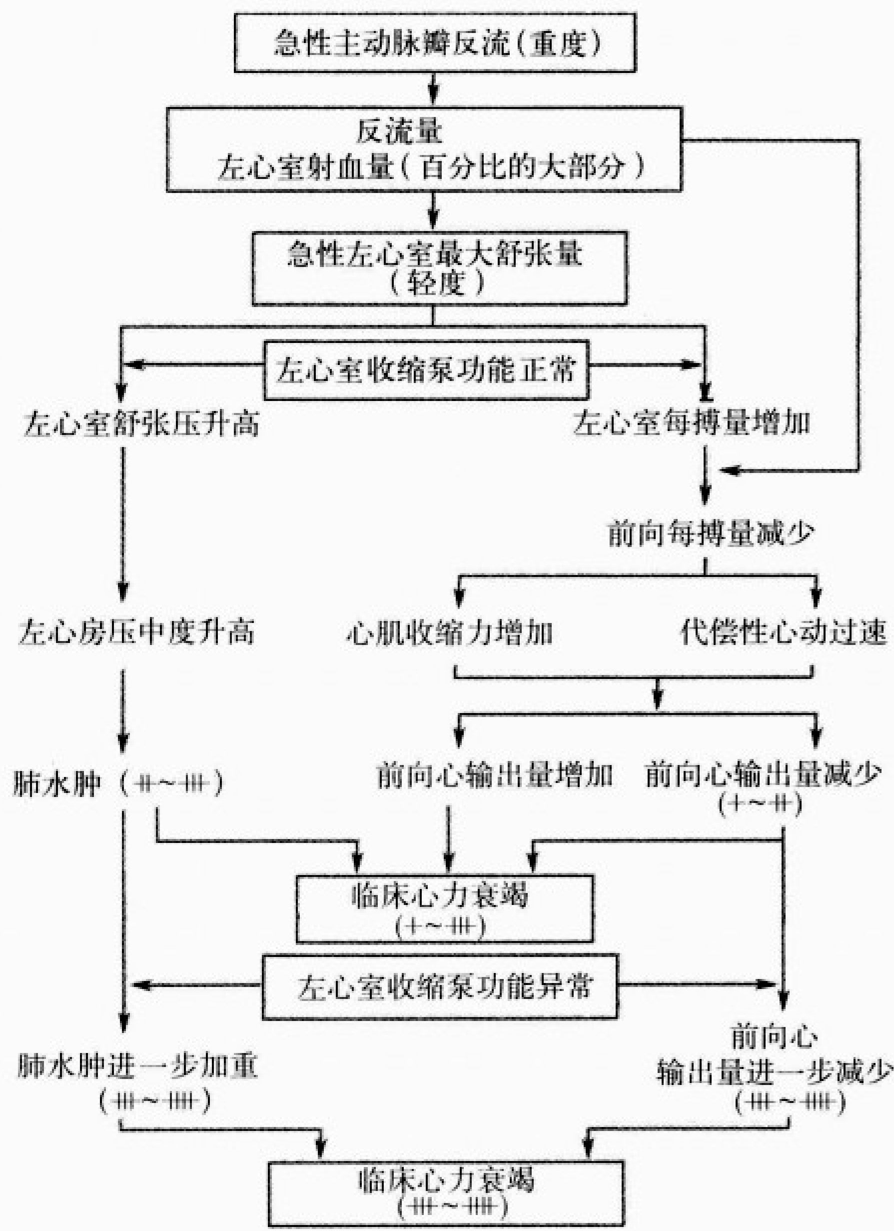


图 66-8　急性重度主动脉瓣反流的病理生理机制

急性主动脉瓣反流的严重结果是血液反流，因此舒张期左心室舒张期血容量增加。在急性期左心室舒张末期容量只轻微增加(不超过 20%～30%)，而左心室舒张期压力-容量的关系尤其重要(见图 66-1)。之后产生的结果，依赖于左心室收缩泵功能，左心室舒张期压力-容量关系，心肌收缩状态和代偿性心动过速(详见文章)

非有主动脉瓣环或根部疾病，或主动脉夹层急性主动脉瓣反流的病因。在老年人或有伴发高血压疾病的患者，主动脉可以出现扩张。如果伴发有三尖瓣心内膜炎，则肺部可表现为感染性肺动脉栓子的征象。

2. *心电图*　心电图通常表现为非特异性 ST-T 波改变和窦性心动过速；但也可表现为正常。心电图也可表现为伴随疾病的心电图特征(如伴严重高血压时的左心室肥厚和继发性的 ST-T 波改变)。心电图可以表现为多种类型的传导异常(房室和束支传导阻滞)，包括心脏静止，在感染性心内膜炎时，它实际上是瓣周或心肌脓肿的征象。

(四)自然病程和预后

主动脉瓣反流的自然病程通常是多变的，如果主动脉瓣反流是轻度到中度，这些患者通过内科药物治疗可能是很好维持的，但最终将会出现慢性主动脉瓣反流的变化。在重度主动脉瓣反流患者，自然病程取决于是否有心力衰竭。如果存在心力衰竭，如不进行主动脉瓣置换术预后将会很差，除非心力衰竭能用药物很好地控制。

(五)处理

1. *主动脉瓣反流的诊断*　在多数情况下，通过临床评估可进行诊断，但对于急性期的患者通过体格检查进行诊断可能较为困难。

在各种情况下经胸超声/多普勒检查是一个重要的无创性，有价值的检查方法，可以诊断主动

脉瓣反流及其程度，并可确定左心室大小和功能及其他瓣膜和心脏的异常。如果经胸超声不足以提供诊断时，可以用经食管超声，尤其是感染性心内膜炎时(见第90章)。

超声心动图表现为二尖瓣前叶舒张期扑动，另外超声也可表现为主动脉瓣上的赘生物、舒张期主动脉瓣叶脱垂至左心室、二尖瓣提早关闭。由于搏出量有限，二尖瓣开放时间较短。偶尔主动脉瓣叶被完全破坏，超声心动图看不到瓣叶。多普勒超声可证实主动脉瓣反流的存在并评价其严重程度。

心导管和造影包括冠状动脉造影，能显示生理学异常，主动脉造影可粗略显示主动脉瓣反流。这些方法可能是诊断和外科手段必需的。在合适的患者冠状动脉造影也是需要的。在特别重的患者，临床有必要考虑哪一种检查更重要，其他几种检查在特殊情况下是必需的。

2. *急性主动脉瓣反流的病因诊断* 在临床评估当中，通常应进行病因诊断。为了证实诊断，辅助实验室检查是需要的；例如，怀疑感染性心内膜炎时要进行血培养。在鉴定基本病因方面，超声/多普勒检查也特别有价值。由于超声心动图的广泛可用性，以及比较容易应用，特别在急性主动脉瓣反流患者，使其成为选择的非介入诊断技术。二维和多功能经食管超声探头提高了超声心动图作为诊断工具的价值。

磁共振(MRI)检查在诊断主动脉夹层方面具有较高的特异性，在血流动力学稳定的情况下，如果可能，所有不能明确诊断的患者都应该进行磁共振检查。二维或多功能经食管超声改进了食管超声诊断的精确性和特异性。血管造影也是诊断主动脉夹层的有效而历史悠久的方法。

总之，在所有的医院都可以进行临床评价，几乎所有医院都有超声/多普勒设备。其他检查取决于医院所具有的仪器设备及操作人员的技能和经验。

3. *床边血流动力学监测* 在急性主动脉瓣反流影响左心室时，在X线胸片上，肺静脉压的升高和肺水肿之间可能有一个相位落后。结果，对急性期的患者，X线胸片诊断左心房压的升高及其程度不能令人满意。在急性心脏病患者，如果仅凭体格检查和胸部X线片评价左心房压，可能会导致一些严重的临床这样的错误。根据错误的临床评价决定的治疗措施将会造成严重的问题。在急性心力衰竭时，如不能测量到实际的数值，不能精确判断充盈压和心排血量。因此，在多数而不是全部，急症的主动脉瓣反流患者应用球囊漂浮导管进行床边血流动力学监测是非常重要的。

4. *治疗* 心力衰竭的治疗主要是降低肺静脉压和增加心排血量，在所有患者，都应该积极纠正和控制原发病因和(或)控制异常的病理生理状态(表66-16)。

表66-16 急性主动脉瓣反流心力衰竭的治疗

Ⅰ. 纠正或控制已经改变的病理生理状态	Ⅱ. 纠正和控制潜在疾病和功能紊乱
A. 降低肺静脉压	A. 感染性心内膜炎抗生素的运用
1. 利尿药	B. 高血压的药物治疗
2. 血管扩张药	C. 感染性心内膜炎瓣膜反流的外科治疗，修复瓣功能障碍，主动脉离断、创伤
3. 控制心率和维持窦性心律(洋地黄制剂，心脏复律，抗心律失常)	
B. 增加心排血量	
1. 减少瓣膜反流(血管扩张药)	
2. 心肌收缩激动药(洋地黄类、多巴酚丁胺)	
C. 改善左心室收缩功能障碍	
1. 降低肺静脉压	
2. 增加心输出量	
3. 血管紧张素转换酶抑制药	

(From Rahimtoola)

在处理这些患者方面，急性重症期静脉应用硝普钠是有效而重要的，联合应用动，静脉扩张药会降低左心房的v波及平均左心房压，进而降低左心室舒张末期和收缩末期容量，增加左心室射血分数。反流分数及反流量减少，结果，前向搏出量和心排血量增加。洋地黄在心力衰竭的治疗中也是非常有益的。联合应用不同的药物（血管扩张药、利尿药和洋地黄）在某些病例可达到最好的效果；在急性期的患者静脉用硝普纳通常是必需的。

外科治疗（瓣膜置换/瓣膜修补、主动脉夹层的及时手术治疗）对于有心力衰竭的主动脉瓣反流患者是最根本性的治疗。有心力衰竭或可疑心力衰竭的处理见图66-9。如果主动脉瓣反流是由于主动脉夹层所致，即使反流量为轻度或中度，也应该立即进行外科手术，因为主动脉瓣反流提示夹层累及了升主动脉和主动脉瓣环和根部。由于感染性心内膜炎导致的有心力衰竭的主动脉瓣反流患者，如果用药物治疗预后很差，但主动脉瓣置换术（AVR）可改善预后。感染性心内膜炎的外科治疗适应证列在表66-17。特殊病原体（如真菌）引起的感染性心内膜炎仅通过药物很难控制，外科治疗通常是非常必要的。在这些病例或一些其他情况，即使主动脉瓣反流是轻到中度，瓣膜手术也是必要的。然而，必须认识到，感染性心内膜炎中90%～95%需要瓣膜手术的患者，其适应证是心力衰竭。当心力衰竭是由于人工瓣膜功能障碍或外伤所致时，手术可以急诊、紧急或择期进行。人工瓣膜固有的狭窄；如再加上反流时，则产生压力加容量负荷，使得左心室不能够很好地

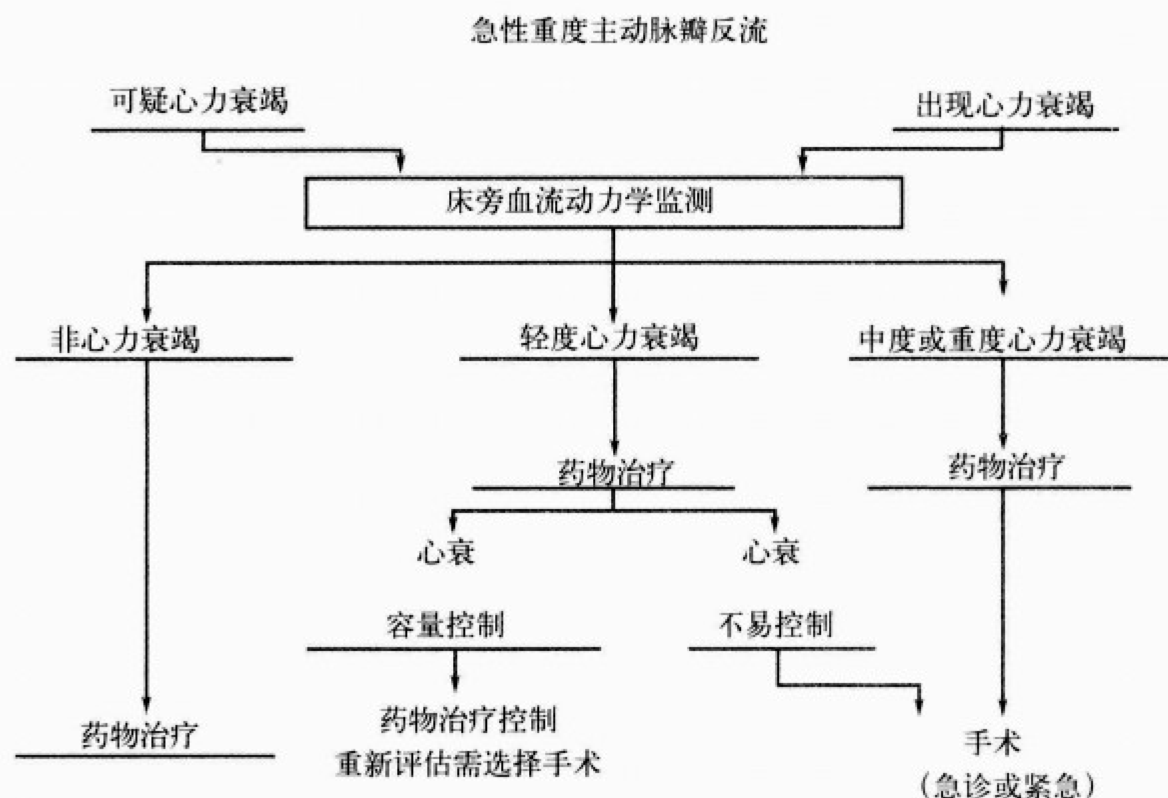


图66-9　床旁血流动力学监测在急性主动脉瓣反流中的作用

所有可能是急性主动脉瓣反流的病人应该有此监测。如果，主动脉瓣反流轻微血流动力学无显著异常，球囊漂浮导管可以拔出。然而，如果主动脉瓣中到重度反流，血流动力学会显著异常，球囊漂浮导管应该留置作为这些确实处于病态的病人的治疗指导。如果，血流动力学异常轻微，病人只需要药物治疗。如果这些异常容易控制药物治疗应该继续维持，周期性重新再评估评价病人是否有必要选择外科手术。如果血流动力学异常不易控制或者血流动力学异常从开始的中度发展到重度，这样急诊或紧急外科手术是必需的

急性代偿。主动脉瓣反流可以是生物瓣膜退行性变或人工瓣膜心内膜炎的一个征象；这两种情况下，即使主动脉瓣反流是轻到中度，都需要进行主动脉瓣置换术。外伤由于损害了瓣叶、瓣环或根部或引起主动脉夹层而导致主动脉瓣反流。如果外伤引起了主动脉夹层和主动脉瓣反流，则需要急诊外科手术。

在一些情况下，心力衰竭可以完全用药物控制，左心室和左心房可以扩张以适应容量负荷，此时外科手术可以延期进行，也许可延期相当长的时间。

表 66-17 感染性心内膜炎外科治疗建议

充血性心力衰弱
感染
用抗生素治疗不能控制者
真菌感染
主动脉瓣或二尖瓣通常伴有葡萄球菌感染
沙门菌感染
通常伴有革兰阴性菌感染
尽管给予抗生素治疗反复发作脓毒核者
瓣周或心肌脓肿
伴随其他病变的瓣膜结构损害（如瓦氏窦破裂）
非常大的活动性赘生物

(From Rahimtoola)

三、慢性主动脉瓣关闭不全

(一)病因学

在北美洲，慢性、孤立的重度主动脉瓣反流的最常见病因是继发于动脉中层病变的主动脉根部和瓣环扩张。其他的常见原因包括先天性二叶瓣、既往的感染性心内膜炎和风湿性疾病。慢性主动脉瓣反流亦可与其他许多疾病并发（表 66-18）。在孤立的重度主动脉瓣反流的患者，外科手术取下的瓣膜中，40%～60%被定义为特发性的，其中的一半（20%～30%）组织学显示为黏液样变性。

表 66-18 慢性主动脉瓣反流的病因学

主动脉根部扩张
先天性二叶瓣
感染性心骨膜炎史
风湿
合并其他疾病
先天性损害，如瓣上或主动脉狭窄瓣下离断
空间隔缺损和瓦氏窦瘤
相关组织疾病如马方综合征，骨性发育不良和艾一当综合征
自身免疫性疾病如胶质性脊柱炎，风湿性关节炎，系统性红斑狼疮
各种主动脉和动脉炎，如巨细胞动脉炎和 Takayasu's 病
梅毒

(二)病理学

在心脏的收缩期，主动脉根部和瓣环直径增加 14%～16%（半径的 2 倍）。从而导致交界处分开，启动了瓣膜的开放。这些运动在左心室收缩期一直延续，由此引起了血流的前向运动。主动脉瓣尖部游离缘的长度等于主动脉根部和瓣环的直径，或者周长的 1/3。所以，主动脉根部和瓣环的扩张，如果不伴随着瓣尖的扩大，结果就是主动脉瓣反流。根据不同的病因，瓣膜尖段可表现为增厚、缩短、交界处的损伤，或钙化。无论为何种病因，左心室都会扩张或肥厚；其中最大的左心室总是与慢性重度的主动脉瓣反流相联系。在左心室流出道常会看到小的袋状物，这是由于反流的血流束冲击左室壁的心内膜形成了袋状物。

由于肌原纤维的复制、变长和心肌肥厚而使得心室壁的增厚，但主脉瓣反流导致的心室壁增厚远不如主动脉瓣狭窄患者的心室壁肥厚。

心肌细胞的超微结构改变与主动脉瓣狭窄相似；然而一个重要的差异是重度主动脉瓣反流患者经常存在有心肌细胞的变性。心肌细胞轻度变性表现为局部的肌纤维溶解、粗肌丝优先丢失和肌质网管的局灶性增殖。中度变性的肌细胞表现为肌纤维和 T 管的显著减少以及肌质网、线粒体的增殖。重度变性的肌细胞表现为显著的纤维化，细胞通常是萎缩的、基底膜增厚、细胞间连接消失。这些变性的心肌细胞代表了左心室功能受

损的超微结构基础，在重度主动脉瓣反流患者比重度主动脉瓣狭窄患者更常见。

在风湿性关节炎和强直性脊柱炎的患者中，在二尖瓣前叶的表面可以出现风湿结节(见第94章)。

(三)病理生理学

与急性主动脉瓣反流相反，慢性主动脉瓣反流随着时间延长会变得严重；因此慢性主动脉瓣反流的左-室舒张期压力容积关系不同于急性主动脉瓣反流(图66-7)。如果主动脉瓣反流是轻度到中度，左心室舒张末期容量会中度增加，左心室舒张压力-容量曲线向正常(曲线A)的右侧(曲线B)移位，左心室舒张期压力通常正常(图66-10)。在重度主动脉瓣反流患者，左心室舒张期压力-容量曲线明显向右移位(曲线C和D)。如果左心室收缩泵功能正常，即使有较多的左心室舒张末期容量，也不会出现左室舒张末期压力的明显升高(曲线C)。然而，如果左心室舒张期容量进一步增加，左心室舒张期压力将会增高。如果左心室收缩泵功能不全接着发生，左心室舒张期压力-容量曲线(曲线D)将进一步明显向右移位，导致显著的左心室扩张和左心室舒张期压力的增加。

左-室舒张末期容量的增加是反流量(与反流量成正比)和左心室收缩功能障碍的结果。当随后的左心室收缩功能障碍发生，且程度加重时，为了维持左心室每搏量，任何程度的反流量都使左心室舒张末期容量进一步增加。

慢性、重度主动脉瓣反流产生大量的反流(占左心室每搏量较大的比例)。左心室的反应是扩张(在做外科手术的患者的平均舒张末期容量是$205ml/m^2$)，扩张的程度与反流量成正比。随后的左心室较大的搏出量可发生左心室发生收缩期高血压，这些因素增加了左心室室壁张力(后负荷)，而导致左心室功能受损。心脏通过肥厚的反应(在行瓣膜手术的患者平均左心室重量是$222g/m^2$)，以维持正常的左心室收缩泵功能。此时会出现左心室舒张期压力-容量关系的改变(图66-10)。结果，一些左心室收缩功能正常的患者由于左心室舒张功能的异常而出现症状(图66-11)。

在主动脉瓣反流患者，左心室射血时要克服

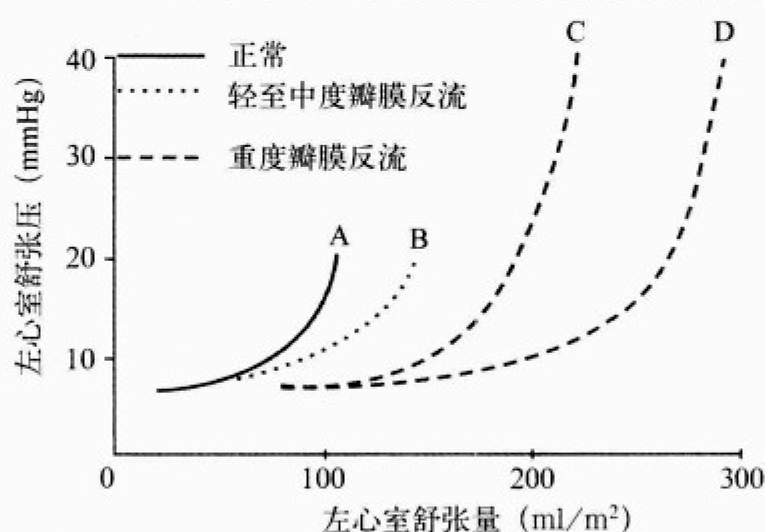


图66-10 慢性主动脉瓣反流与急性主动脉反流的对比

主动脉瓣反流随着时间推移而变的严重，左心室舒张期压力-容量关系与急性主动脉瓣反流所见不同(见图60-7)。如果主动脉瓣反流轻到中度，左心室舒张期压力-容量曲线向右移(曲线B)。在重度主动脉瓣反流，左心室舒张期压力-容量曲线进一步右移，主要依赖于左心室收缩期泵功能是否正常(曲线C)或异常(曲线D)

(From Rahimtoola)

周围阻抗，使主动脉瓣开放并保持极大的搏出量而需要的心肌张力是相当大的。与二尖瓣关闭不全的容量过度负荷相比，这是因为二尖瓣关闭不全时，血流从左心房到左心室是低阻抗的，而且左心室反流时左心房也是低压力的。所以，同样的反流量，在主动脉瓣反流患者的后负荷较高。

当左心室后负荷(左心室扩张、左心室肥厚和收缩期高血压)继续增加时，左心室通过另外的两个代偿机制进行代偿，即增加前负荷和增加心肌收缩力)。这两个代偿机制有助于维持左心室正常的收缩泵功能。

当左心室前负荷储备达到极限(与后负荷不匹配)和(或)心肌收缩力降低时，左心室收缩泵功能就会变得异常 。在这个时期，对主动脉瓣反流进行校正，会使得左心室收缩功能正常化或使左心室收缩功能显著改善。另外，左心室扩张也会导致左心室舒张期压力-容量关系的进一步改变(图66-10)。临床上心力衰竭通常是左心室收缩功能异常引起的，但在左心室收缩功能正常时，心力衰竭通常是由于左心室舒张功能不全所致。

在舒张期，由于血流从升主动脉漏入左心室，主动脉舒张压是降低的。较大的左心室搏出量

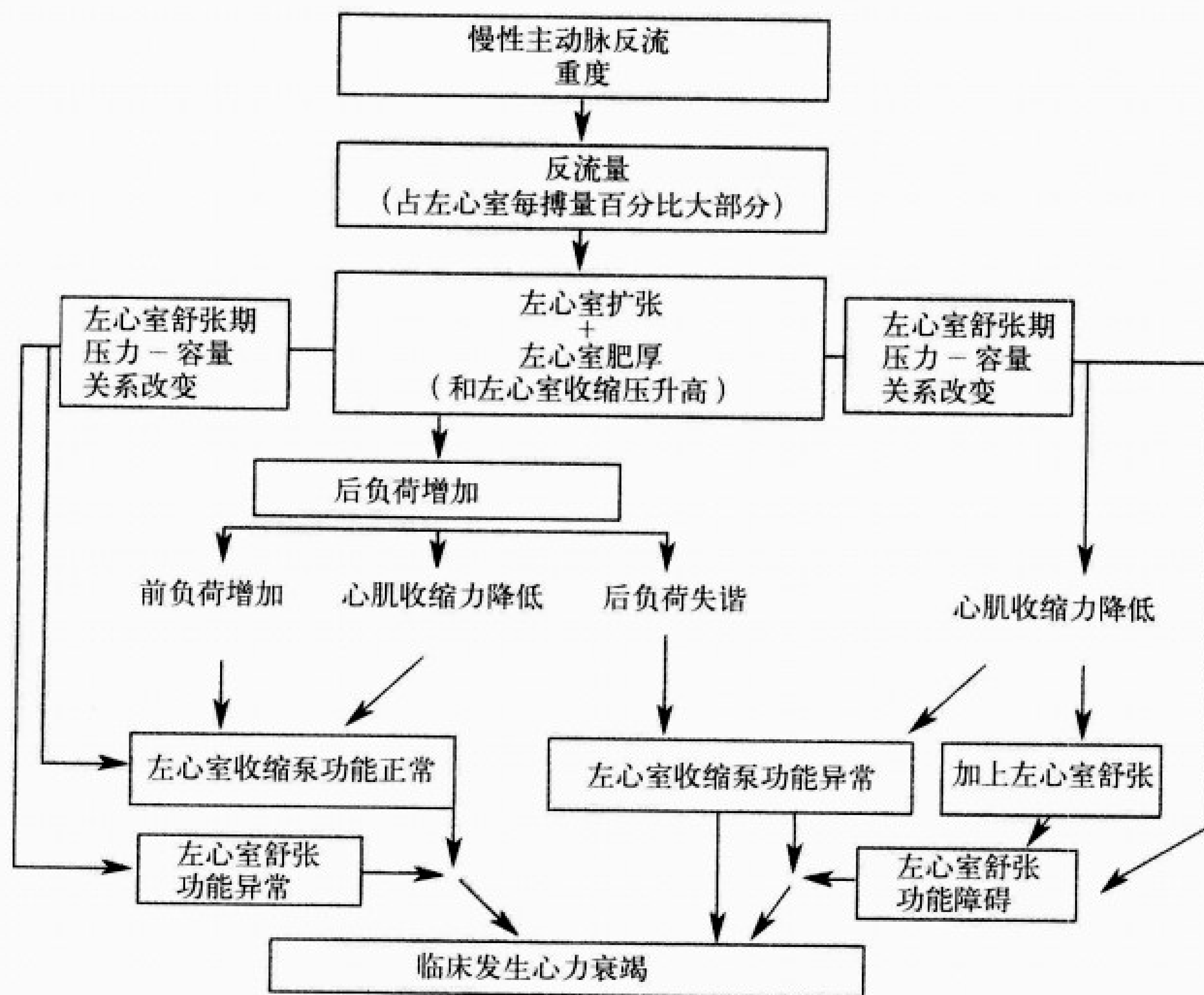


图 66-11　大量反流所致重度慢性主动脉瓣反流的结局(左心室每搏量百分比增加)

左心室反应性扩张,接着大量反流导致左心室收缩压升高。左心室舒张期压力-容量曲线关系改变,然而由于左心室舒张功能异常,一些左心室收缩期泵功能正常的病人开始出现症状。由于左心室后负荷(是左心室扩张,肥厚,收缩期高血压的结果,继续升高,左心室运用其他两种代偿机制(如增加前负荷和增加心肌收缩力)。这两种机制帮助维持正常的左心室收缩泵功能)。

当有限的前负荷储备耗尽(与后负荷失衡)和(或)心肌收缩力下降,左心室收缩泵功能开始异常。左心室进一步扩张也导致左心室舒张期压力-容量关系进一步改变。

临床心力衰竭的发生是左心室收缩泵功能异常的结果,在一些病人可能会表现为舒张功能异常。在一些左心室收缩泵功能正常的心力衰弱是左心室舒张功能异常的结果。(Copyright by SH Rahimtoola.)

(包括前向搏出量和反流量)导致主动脉收缩压的升高,因此脉搏压就会变得相当高。在主动脉瓣反流患者,主动脉收缩压降低或正常化提示左心室收缩功能不全。

左心室搏出量包括前向搏出量(分配到组织和心脏的血流量)和反流量(反流到左心室的血量),前向搏出量乘以心率即构成了前向心排血量。在早期阶段,即使在重度主动脉瓣反流,前向心排血量和左心室射血分数在静息时可以是正常的。运动时,即使在正常人,周围血管阻力是降低的,心率是增加的,导致舒张期的缩短。这两个因素导致了反流量的减少及前向搏出量和心排血量在运动时的增加。所以,运动时的射血分数和心肌收缩状态及周围血管的阻抗降低有关。因此,在这些患者运动时,射血分数的减少不能作为左心室功能的特异的标志物,除非同时测量周围血管阻力的变化。运动时,休息时的射血分数降低到低于 50%,被证明与运动时机体总的氧耗降低和左心房压增加有关。

进一步的左心室功能受损可出现静息时异常;左心室舒张末期容量进一步增加,以维持前向搏出量。左心室静息射血分数降低和平均左房压升高。即使在这个阶段,前向心排血量也可维持在正常范围。左心房压的升高可引起不同程度的肺水肿。最终在严重心力衰竭阶段,射血分数降低,左心室舒张末期容量增加,左心室舒张末期压

力也显著地增加，同时可引起左心房压、肺动脉压、右心室压、右心房压增加。前向心排血量不再正常，周围静脉压升高伴水钠潴留、外周器官淤血肿大(如肝大)和周围水肿。

在重度主动脉瓣反流患者，由于左心室舒张期和收缩期容量增加、左心室肥厚和左心室压力增加及收缩期射血时间的延长而使得心肌氧耗增加。总的冠状动脉血流灌注是增加的，然而冠状动脉血流储备(随血管扩张而使冠状动脉血流增加的能力)是严重降低的，可能是由于舒张期主动脉-左心室压力梯度的降低和心肌内的冠状动脉受到挤压(类似于壁冠状动脉的收缩期"挤奶"效应)所致。结果，这些患者在应激的情况下通常存在心肌缺血。一些重度的主动脉瓣反流患者即使没有冠心病也会出现劳力性心绞痛。伴随的阻塞性冠心病可能使心肌缺血加剧(图66-12)。

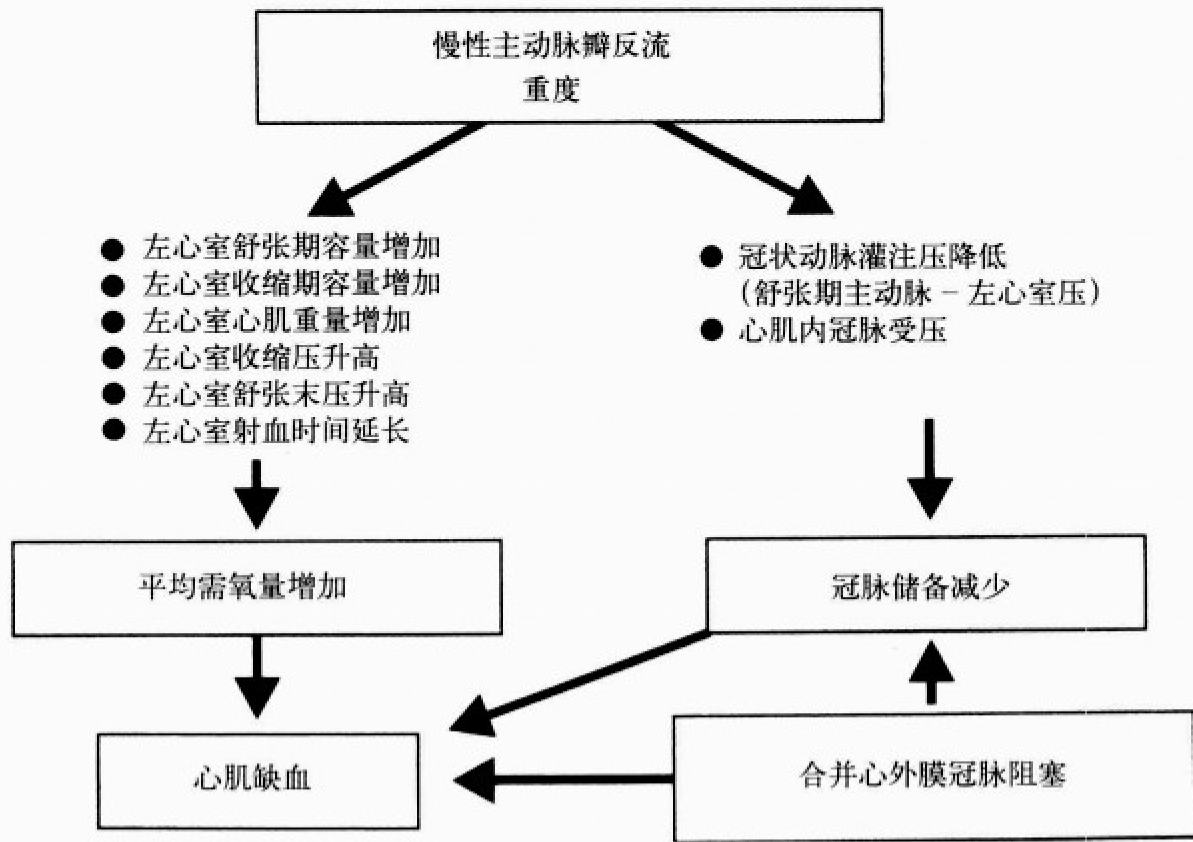


图66-12　重度主动脉瓣反流，心肌氧耗量增加

冠脉总流量增加，但是冠脉储备(冠脉血流随着血管扩张增加的能力)是显著降低的，也许是因为舒张期主动脉-左心室压力阶差下降和心肌冠状动脉挤压(收缩期"挤奶效应")，因此，冠状动脉缺血经常发生在精神紧张的病人。合并冠状动脉阻塞的病人可能会进一步加重心肌缺血(Copyright by SH Rahimtoola)

(四)临床特征

1. *病史*　有轻度到中度主动脉瓣反流的患者通常没有心脏相关的症状。即使重度主动脉瓣反流患者也可没有症状。患者的主诉通常为头部的振动感或心悸，主要是由扩大的左心室在收缩期有较大的容量变化，在窦性心律或期前搏动后感觉到的心脏搏动所致。严重主动脉瓣反流患者的主要症状，包括劳力性呼吸困难、端坐呼吸和夜间阵发性呼吸困难是由于肺静脉压的升高所致。当发生心力衰竭时，患者的主诉为疲乏和无力。即使患者的冠状动脉正常，仍有20%的主动脉瓣反流患者发生心绞痛。梅毒性主动脉瓣反流引起的心绞痛可能是由于冠状动脉口狭窄所致。在这些患者心绞痛通常在静息时发生，并且很难控制。

2. *体格检查*　慢性重度主动脉瓣反流可能存在许多非常有趣但不是很有用的临床体征，包括de Musset征(随每次心跳的点头样运动)、Traube征(在股动脉区域闻及的枪击音)、Duroziez征(在股动脉近段压迫时听到的收缩期杂音和在远段压迫时听到的舒张期杂音)和Quincke脉搏(用玻片压迫患者的嘴唇可看到毛细血管搏动)。

动脉动搏具有特征性包括快速升降突然的怒张(Corrigan脉搏)。动脉搏动可以是重搏波，即在收缩期的双重搏动。收缩期动脉血压增加(在重度主动脉瓣反流平均达到145～160mmHg)，

舒张期血压降低(在重度主动脉瓣反流平均为45～60mmHg),Korotkoff音可一直持续到0 mmHg,然而即使在这些病例,进行动脉内测压其水平也很少在30mmHg以下。心力衰竭时,血管的收缩可以使动脉舒张压升高,但不能解释为主动脉瓣反流程度的改善。同样左心室收缩功能障碍可以使得收缩期血压降低,但不能认为是主动脉瓣反流的改善。收缩压的降低和舒张压的升高倾向于使脉压正常。除非有心力衰竭或在少见的情况下明显扩张的升主动脉压迫了上腔静脉,颈静脉压一般是正常的。

视诊时,胸壁可以颤动,心脏搏动可以看得见,心脏搏动是高动力性的(表66-19)。在心脏基底部、颈动脉和胸骨上切迹处可以有收缩期震颤,这主要是由于较大的左心室搏出量通过了有病变的主动脉瓣。舒张期震颤提示有重度的主动脉瓣反流。收缩期第一心音通常较弱,这是因为在心室收缩开始时二尖瓣叶开放幅度很小,或瓣膜提前关闭所致,如果P-R间期延长将会使这种情况变得更加明显。收缩期第二心音通常为单一成分,这是因为主动脉瓣不能正常地关闭或左心室射血时间延长和肺动脉第二心音听不到。有时可以听到响亮的收缩期喷射性杂音。主动脉瓣反流的临床听诊特征:在主动脉第二心音之后可闻及早中期吹风样、逐渐减弱的舒张期杂音,用膜性听诊器在胸骨左缘听诊最清楚,或让患者坐起,前倾位、在深呼气末吸气时可使听诊更清楚。在重度主动脉瓣反流可听到全舒张期杂音。当杂音较弱时可通过做一些正性肌力活动使杂音增强,例如紧握拳头可增加主动脉舒张压。有时杂音在胸骨右缘听诊更清楚,提示我们主动脉瓣反流的原因可能是主动脉根部或瓣环病变(见第14章)。主动脉窦瘤破裂至右侧心腔可产生一个连续性的杂音。

表66-19 各种慢性主动脉瓣反流病人的体格检查

	轻度	中度	重度	重度+左心室收缩功能障碍	重度+心力衰竭+左心室收缩功能障碍
动脉搏动	正常	comgan's+～++	comgan's+++	comgan's++	comgan's+
收缩期动脉压	正常	增加～++	增加+++	增加++	正常或+
舒张压	正常	降低+～++	降低+++～++++	降低++～+++	降低+
脉压	一般正常	增加+～++	增加+++～++++	增加++～+++	增加+
心脏搏动	一般正常	高动力状态	可见的高动力状态±胸前搏动	高动力状态	可能高动力状态
心前区震颤					
收缩期	—	±	±	±	—
舒张期	—	—	±	±	—
听诊					
S_4	—	—	—	—	—
S_1	正常	一般柔和	柔和	柔和	柔和
S_2	正常	正常/单一	一般为单一	一般为单一	一般为单一
S_3	—	+	++～+++	+++	+++
收缩期杂音	±	+	++～+++	+++	+++
主动脉舒张期杂音	+	++	+++～++++	++～+++	+～++
奥-弗杂音	—	—	±	—	—

S_1和S_2为第一和第二心音,S_3.第三心音(舒张期奔马律);S_4.第四心音(收缩期前奔马律);ESM.收缩期喷射音;A_0DM.主动脉舒张期杂音;—.无;++++.非常显著;±.有或无

在许多重度主动脉瓣反流患者，Austin Flint 杂音(见第12章)可在收缩期前和(或)舒张中期听到。闻及 Austin Flint 杂音需要考虑两个问题：①提示主动脉瓣反流是重度的；②需要排除伴随的二尖瓣狭窄。床边最有用的检查方法是观察杂音对吸入亚硝酸异戊酯的反应。亚硝酸异戊酯引起血管扩张可增加前向血流，减少反流量，导致 Austin Flint 杂音减弱或消失。相比之下，亚硝酸异戊酯增加心排血量，引起心动过速，可使二尖瓣狭窄的杂音增强。另外超声心动图可以很容易地证实器质性二尖瓣狭窄。

有左心室明显扩张和(或)左心室收缩功能障碍、继发性二尖瓣关闭不全，可出现典型的全收缩期杂音。心力衰竭可能伴有肺充血或水肿、肺动脉高压、右心室扩张、三尖瓣关闭不全、颈静脉压升高、肝大和周围水肿(见第14章)。

3. *胸部X线片*　左心室扩张引起心胸比例增加。因为心胸比例的正常上限是0.49，许多左心室扩大的患者，左心室容量增加但心胸比例可在正常范围。心脏超声是定量测定左心室大小的较好的无创性方法。升主动脉全程扩张，主动脉瓣可有钙化。随着后期左心室充盈压的增加，左心房可以扩大，导致左心房压和肺静脉压升高，由于肺部血流再分布、肺充血和肺水肿可表现为肺部血管阴影。出现心力衰竭时，右心房扩大，上腔静脉系统怒张。如钙化仅局限在升主动脉，强烈提示梅毒性主动脉炎。

4. *心电图*　心电图表现为左心室肥厚伴或不伴继发性ST-T波改变。在少数患者，尽管存在重度主动脉瓣反流，但心电图可能没有左心室肥厚的表现。可能存在有传导异常如房室传导阻滞、左束支或右束支阻滞、伴或不伴电轴偏移。P-R间期可以延长，尤其在强直性脊柱炎的患者。节律通常是窦性的。房颤的出现提示可能存在二尖瓣疾病或心力衰竭。

5. *超声心动图*　主动脉瓣反流在超声心动图上的表现是二尖瓣前叶的舒张期扑动，超声心动图可以很容易排除二尖瓣狭窄。左心室直径增加，如果左心室功能正常，直径的缩短率也正常。容量负荷增加导致左心室扩大，可引起开放的二尖瓣前叶和室间隔的心内膜表面发生分离(间隔-E点分离)。在主动脉瓣反流，像其他容量负荷增加一样，轻度容量负荷增加的反应是心脏扩张。由于M型超声主要观察左心室短轴，当左心室扩大时M型超声测得的内径可能正常。在这些患者中，评价左心室容量和左心室功能时二维超声优于M型超声。超声可以测定扩张的升主动脉和增大的左心房。主动脉瓣赘生物提示感染性心内膜炎。超声心动图也很容易检测到一些其他情况，如在舒张期主动脉瓣叶脱入到左心室。

多普勒超声心动图是评价和诊断主动脉瓣反流严重程度的有用工具。当用多普勒评价时，会由于轻微的反流，有较高的假阳性率(生理性)。用多普勒评价主动脉瓣反流的严重程度时，与血管造影相比，常会有不同程度的交迭(见第15章)。

当经胸心脏超声不理想或在某些特殊情况下，如确定瓣叶、主动脉根部和瓣环的解剖结构时，经食管超声是有用的技术。当瓣膜适合修复，或尤其怀疑感染性心内膜炎时，超声心动图评价瓣膜是非常重要的。超声/多普勒超声在评价其他瓣膜疾病时也是非常有用的诊断工具。

6. *心导管和造影*　心导管可以测定休息和运动时的心腔内压、血管内压和心排血量，并证明上述的早期病理生理学改变。另外，可以排除其他瓣膜病变如二尖瓣狭窄、主动脉瓣狭窄和二尖瓣关闭不全。左心室造影可计算左心室容量和左心室射血分数。在升主动脉注射造影剂可以确定主动脉瓣反流并且对主动脉瓣反流的程度进行半定量分析。而且造影也可证实主动脉根部和升主动脉的直径。选择性冠状动脉造影的适应证与主动脉瓣狭窄相同(见表66-6)。

7. *门控核素血池显像*　门控核素血池显像可以测定左心室容量和射血分数，也可测定运动时的射血分数，也可能对主动脉瓣反流进行定量。

8. *踏车运动试验*　踏车运动试验可对功能受损提供客观的评价，并证实与活动有关的心律失常。然而在某些患者尽管左心室功能恶化，运动试验可能正常。

9. *动态心电图*　偶尔在怀疑有心律失常时，需要用动态心电图(见第41章)。

10. *磁共振显像*　MRI可以证实主动脉瓣反

流，但在临床上却很少需要。

（五）临床决定

请参考这一章节前面的"主动脉瓣狭窄"。诊断慢性主动脉瓣反流的敏感性、特异性和精确性见表 66-20。应注意以下问题：①临床评价主动脉瓣反流的敏感性、特异性和精确性尚好但不如对主动脉瓣狭窄的评价好；②与主动脉瓣狭窄相比，超声/多普勒在很大程度上改善了这些标准；③困难在于鉴别轻度主动脉瓣反流与正常人，和中度主动脉瓣反流与中-重度主动脉瓣反流；④临床评价联合超声/多普勒诊断中度和重度主动脉瓣反流是极好的办法。

表 66-20　对主动脉瓣反流病人运用的临床评估和超声/多普勒进行临床决策

	临床评估（%）	超声/多普勒（%）
主动脉瓣反流的诊断		
敏感性	66	79
特异性	76	74
诊断的准确性		
所有重度者	43	57
中度或重度主动脉瓣反流	91	100

(From kotlewski, et al)

（六）自然病程和预后

轻度主动脉瓣反流不进展时与正常人的生存期相同。其主要危险是感染性心内膜炎和进一步的瓣膜损害。中度主动脉瓣反流的患者如果病变不再进展，其预期寿命非常接近于正常人。然而虽疾病不进展，10 年的病死率是大约为 15%。

重度主动脉瓣反流患者，在被诊断之前常有较长的无症状期。在静息时左心室功能正常的无症状患者，出现症状和(或)左心室功能不全[和(或)猝死]的速度为每年 3%～6%。症状发生的预测因素是静息时左心室收缩功能不全。在静息时左心室收缩功能正常的患者（表 66-21），发生左心室收缩功能不全和(或)症状的预测因素是左心室扩大（左心室舒张末期直径≥70mm 和收缩末期直径≥50mm，左心室舒张末期容量指数≥150ml/m²）和左心室射血分数异常（运动时≤0.50）。在一少部分患者如女性，这些值太大而必须根据体表面积进行校正。校正后的左心室舒张末期和收缩末期直径分别是 35mm/m² 和 25mm/m²。无症状患者发生猝死似乎只出现在那些左心室严重扩张的患者（左心室舒张末期直径≥80mm）。左心室功能不全起初发生在运动时，以后可发生在休息时，最终发生临床心力衰竭。然而，严重的症状也可出现在静息时左心室收缩功能正常的患者。有症状的重度主动脉瓣反流患者，5 年的病死率大约是 25%，10 年的病死率大约是 50%。一旦主动脉瓣反流患者出现症状，病情恶化速度将会很迅速，大多数出现心绞痛的患者将在 4 年内死亡。有心力衰竭的患者 2～3 年的病死率是 50%～70%。在一项老年人的研究中，每年的病死率是 4.7%；有症状的患者中每年的病死率是 9.4%；而无症状的患者每年的病死率是 2.8%，与同样年龄和性别的人群没有什么显著差异。在有症状的患者中，NYHA 分级Ⅲ和Ⅳ级的患者每年的病死率是 24.6%，而心功能Ⅱ级的患者每年的病死率是 6.3%。在无症状的患者中，左心室射血分数＜0.55 时，每年的病死率是 5.8%，在左心室舒张末期直径＞25mm/m² 患者，每年的病死率是 7.8%。

表 66-21 慢性主动脉瓣反流:无症状+静息时左心室功能正常

		可能的症状或左心室功能障碍或每年死亡率
左心室舒张末直径	≥70mm	10
	<70mm	2
左心室收缩末直径	≥50mm	19
	40～49mm	6
	<40mm	0

(From Bonow et al)

(七)临床处理

所有主动脉瓣反流患者需预防性应用抗生素以预防感染性心内膜炎。由于风湿热原因导致的主动脉瓣反流患者需预防性应用抗生素以预防风湿性心脏炎的再次复发。由于梅毒引起的主动脉瓣反流需用抗生素治疗梅毒。

轻度主动脉瓣反流无需特殊治疗(表 66-22),患者不必要限制体力活动,可以过正常人的生活。有中度主动脉瓣反流患者通常也无需特殊治疗,然而这部分患者应当避免重体力活动、竞技性的体育比赛和等量的运动。

无症状的重度主动脉瓣反流患者,用钙通道阻滞药如长效的硝苯地平,在 1 年末的时候能显著降低血压、左心室舒张末期容量和重量、明显增加射血分数。在左心室收缩功能正常的无症状患者进行了一项前瞻性的随机临床试验,几乎所有患者都完成了试验。结果表明在 6 年末的时候,用地高辛治疗的患者,34%±6%的患者发展为左心室收缩功能不全和(或)出现症状,最终需要进行主动脉瓣置换术,相比之下,用长效硝苯地平治疗的患者只有 15%±3%会出现上述情况($P<0.001$,图 66-13)。其中,89%(26 人当中 23 人)需要瓣膜置换的患者发展为左心室收缩功能不全(有或没有症状);长效硝苯地平治疗的患者,只有 3 个人有症状但没有发展为左心室收缩功能不全。因此所有无症状且左心室收缩功能正常的重度主动脉瓣反流患者均需要血管扩张药(钙离子拮抗药长效硝苯地平),除非患者有使用钙离子拮抗药的禁忌证。

在中度主动脉瓣反流患者,硝苯地平的作用尚没有研究。考虑到该药在重度主动脉瓣反流患者中的有益作用,如果没有禁忌证的话,长效硝苯地平可选择性地应用于中度主动脉瓣反流患者。

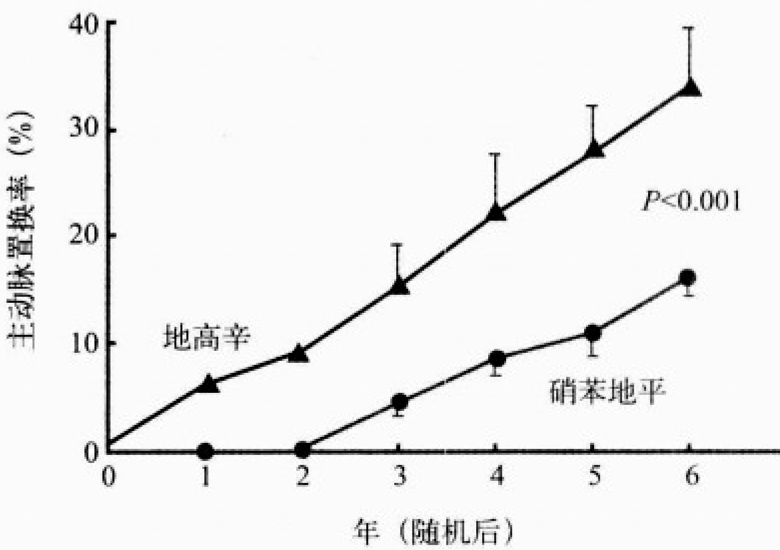


图 66-13 长效硝苯地平治疗无症状重度主动脉瓣反流伴左心室收缩泵功能正常的 143 例无症状病人的前瞻性随机试验

实验分析显示:6 年间 34%±6%的运用地高辛的病人行主动脉置换术,地高辛组与 15%±3%的运用硝苯地平组相比 $P<0.001$

通过随机试验证实长效血管扩张药硝苯地平降低和(或)延长无症状伴重度主动脉瓣反流和左心室收缩泵功能正常病人的所需动脉置换术时间)(From scognamiglio et al)

血管紧张素转换酶抑制药的价值尚未被很好地证实,而且没有已发表的资料证实血管紧张素转换酶抑制药可以降低瓣膜置换术的价值。简而言之,在无症状 ,左心室收缩功能正常的主动脉瓣反流患者中,血管紧张素转换酶抑制药尚没有证实有有益的作用。

有症状的重度主动脉瓣反流患者需要药物和外科治疗。药物治疗(表 66-22)包括应用洋地黄、利尿药和血管扩张药。对于有症状的患者洋地黄是很好的适应证,对于无症状的患者是否需要使用洋地黄及其有益作用尚未被证实。当左心

表 66-22　主动脉瓣反流病人的药物治疗

Ⅰ.抗生素预防
　A. 感染性心肌膜炎
　B. 复发性风湿性心肌炎
Ⅱ.活动受限(中度/重度主动脉反流)
　A. 重度锻炼
　B. 比赛性运动
Ⅲ.心律失常
　A. 预防和(或)控制
　B. 如有可能恢复复律
Ⅳ.心血管药物
　A. 无症状,左心室功能正常
　　1. 轻度主动脉瓣反流　　不用
　　2. 中度主动脉瓣反流　　长效硝苯地平
　　3. 重度主动脉瓣反流　　长效硝苯地平
　B. 重度主动脉瓣反流有症状(正等待手术)
　　1. 左心室功能正常　　长效硝苯地平
　　2. 左心室功能异常　　洋地黄类
　　　　ACEI 类
　　　　如有必要肼屈嗪±硝酸盐类
　　　　如有必要利尿药
　　　　如有必要多巴酚丁胺
　C. 重度主动脉瓣反流+心力衰竭药
　　洋地黄类、利尿药、ACEI 类
　　肼屈嗪类+硝酸盐类
　　如果静脉治疗是必要的,可静脉注射硝普钠
　　如有必要,多已酚丁胺
Ⅴ.无症状病人的随诊
　A. 轻度主动脉瓣反流　　每 2～5 年
　B. 中度主动脉瓣反流　　每 1～2 年
　C. 重度主动脉瓣反流　　每 6～12 个月
　D. 症状进展　　早期或即刻

房压升高且出现心力衰竭时,利尿药是很有价值的。

有症状的患者长期应用肼屈嗪(肼苯达嗪)只在 20%～35%患者出现显著的有益作用,至于哪些患者能够获益尚不清楚。对于拒绝手术或各种原因不能接受手术的患者,血管扩张药是较好的适应证。

在等待进行主动脉瓣膜置换的患者,给予血管扩张药进行短期治疗,使其血流动力学达到最佳状态(降低充盈压,增加心排血量)可降低手术的风险。如果左心室收缩功能正常可给予长效硝苯地平,如果左心室收缩功能异常,应该应用洋地黄和血管紧张素转换酶抑制药治疗,必要时应用利尿药和肼屈嗪,也可给或不给硝酸酯类药物。小剂量(50mg)的肼屈嗪对于主动脉瓣反流患者没有治疗作用,大剂量(≥100mg)肼屈嗪只需要 1 天 2 次应用,此方案可降低副作用发生率。根据患者对肼屈嗪的耐受程度,该药应该从小剂量

开始，逐渐加量。

对于心功能Ⅲ～Ⅳ级或心力衰竭的患者，血管扩张药有明显的短期有益作用。所有这些患者需要应用洋地黄、利尿药和血管紧张素转换酶抑制药。在有心力衰竭的心功能Ⅳ级患者，血管扩张药应在床边监测血流动力学(用球囊漂浮导管测定肺毛细血管楔压和心排血量)之后才开始使用。血流动力学监测能更精确地鉴定哪些患者需要治疗，临床判断常会有错误之处。确定哪些患者只需动脉扩张药或需要另外加用静脉扩血管药物，最后还能提供血管扩张药的最佳剂量。在起初测量血流动力学参数之后，动脉扩张药应循序渐进地加量，直到使心排血量达到最佳状态。如果心排血量不能达到最佳状态，且左心房压仍高，就应加用静脉扩张药。如果病人非常重或血流动力学参数显著异常，静脉应用血管扩张药(如硝普钠)是首选的血管扩张药。在这种情况下，应该在床边血流动力学监护之下，小心使用静脉扩张药治疗。为了改善左心室功能及提高心排血量，正性肌力药物如多巴酚丁胺可能是需要的。低剂量的多巴胺在增加排尿量方面可是有价值的。

慢性重度主动脉瓣反流患者需要瓣膜置换手术，外科手术的正确时间易于确定，但尚不能完全阐明。主动脉瓣膜置换术应在不可逆性的左心室功能障碍发生之前进行。然而主要问题是如何确定左心室功能不全发生的精确时间。两种主要困难是：①当患者初次就诊或初次出现症状时，可能已经有静息性左心室收缩功能不全；②有严重症状的患者可能左心室收缩功能正常。患者可能属于 NYHA 心功能Ⅲ级但左心室射血分数却正常，或者心功能Ⅰ级但左心室射血分数却已经降低。通过二维超声或核素心室造影测定的左心室射血分数降低是左心室收缩功能不全的最好无创性指标。

是否行主动脉瓣膜置换术取决于临床功能分级和静息时左心室射血分数(表 66-23)。有症状(NYHA 心功能Ⅱ～Ⅳ级)的慢性重度主动脉瓣反流患者需要瓣膜置换手术，即使左心室射血分数是 0.25 或更低，患者也可从主动脉瓣置换术中获益。与主动脉瓣狭窄相反，在主动脉瓣狭窄患者，较低的射血分数不是不宜动手术的指征，而似乎一些较低射血分数的主动脉瓣反流患者不宜动手术。这种射血分数的水平尚未精确定义，但大约是 0.15 或更低。对于那些静息状态下严重左心室功能不全(左心室射血分数<0.20)，左心室明显扩张(左心室舒张末期容积指数≥300ml/m²)，反流量较小、反流量和左心室舒张末期容积比例为 0.14 的患者，是否行主动脉瓣置换术需要针对性地个别考虑。资料显示：有重度主动脉瓣反流、超声上左心室舒张末期直径≥ 80mm，射血分数轻到中度降低的患者(平均 0.43)，可以从主动脉瓣置换术中获益。术后这些患者的症状改善、左心室射血分数增加、左心室内径减小；5～10 年生存率分别为 87%和 71%。

表 66-23　慢性主动脉瓣反流，外科手术建议

Ⅰ. 有症状的病人
- A. 左心室功能正常：有可能
- B. 左心室功能异常：急需
- C. 心力衰竭：　急诊
- D. 如个体化
  1. 非常严重的左心室功能障碍(左心室射血分数≤0.20)
  2. 重度左心室扩张(左心室舒张末内径≥80mm 伴重度左心室功能障碍，左心室舒张末容量指数≥300ml/m²)
  3. 小量反流(反流量/舒张末容量)

Ⅱ. 无症状的病人
- A. 左心室收缩功能异常
  (左心室射血分数≤0.50～0.54)
- B. 左心室收缩功能正常
  1. 合并其他心血管疾病需要手术
     a. 冠状动脉疾病
     b. 其他瓣膜病
     c. 发展的主动脉瘤
  2. 左心室增大
     左心室舒张末内径≥70～75mm，35～38mm/m²
     左心室收缩末内径≥50～55mm，25～27mm/m²
     左心室舒张末容量指数 150ml/m²
     运动时肺动脉楔压≥20～22mmHg
  3. 左心室大小和功能进行性改变
     左心室舒张末内径和(或)左心室收缩末内径增加
     左心室射血分数降低

NYHA 心功能Ⅰ级(无症状)和静息时射血分数降低的主动脉瓣反流患者推荐其接受主动脉瓣置换术。如果静息时射血分数正常、心功能Ⅰ级的患者同时合并有严重阻塞性冠心病和(或)因为其他瓣膜疾病(见表 66-23)需要手术时,主动脉瓣置换术也应当考虑。在下列情况下建议患者在接受右心导管检查时进行运动试验:左心室扩大[左心室舒张末期容量≥150ml/m²、M 超左心室舒张末期内径≥70mm(≥25mm/m²)和收缩末期内径≥50mm(≥25mm/m²)]和(或)左心室射血分数新近的持续性在 0.54～0.60;患者在踏车试验时运动耐力降低;或动态心电图证实有室性心律失常。如果患者在运动期间肺毛细血管楔压≥2.0kPa(15mmHg)并且≤2.7～3.2kPa(20～24mmHg),则建议做主动脉瓣置换术。伴发有严重冠心病的患者在行瓣膜置换术时应同时接受冠状动脉旁路移植治疗(见前面的“主动脉瓣狭窄”和表 66-12)。

主动脉瓣置换术同时对阻塞性冠心病患者行搭桥或不搭桥在许多外科中心都可进行,手术病死率是 5%或更低。如果主动脉瓣置换术成功且没有并发症,左心室容量和左心室肥厚将会复原,但并不会完全恢复到正常;对左心室大小、容量和重量的益处会继续到术后,至少术后持续 5 年。至少有 50%或更多的患者,受损的左心室功能手术后将会得到改善;如果左心室收缩功能障碍发生在术前 12 个月或更短时间,其心功能改善将会更明显,甚至射血分数恢复到正常。即使左心室收缩功能不能够改善,左心室舒张末期容量和左心室肥厚也会减低;从心脏的观点出发,这也是手术给患者带来的益处。重度主动脉瓣反流患者行主动脉瓣置换术后 5 年的生存率是 85%(这个数字包括手术本身和以后的心脏死亡)。左心室射血分数≥0.45 的患者 5 年的生存率是 87%,<0.45 的患者 5 年的生存率是 54%。慢性重度主动脉瓣反流患者瓣膜置换术后的远期生存率可以通过左心室收缩功能很好地预测。手术病死率和以后的生存率取决于心脏和左心室功能以及伴随的非心脏因素。

总之,真正影响瓣膜性心脏病临床转归的主要因素是左心室功能不全和其程度、左心室功能不全的时间、左心室扩张的程度、最大的 NYHA 心功能分级、老年人、伴随的冠心病和其他并发症。将来可能对部分经过选择的主动脉瓣反流患者行瓣膜修补术而不做瓣膜置换术。

ACC/AHA 实践指南的建议见表 66-24。指南不是法律,也不应该是法律。在临床实践中应用这些指南需要遵循下列原则:①Ⅰ类和Ⅲ类适应证适合于这些类别当中的所有患者,除非有特殊的临床情况限制了这些适应证的临床应用。②Ⅱ类适应证依据患者不同的临床情况和所就诊的医疗中心的技能和经验而定。

表 66-24

慢性重度主动脉反流进行主动脉瓣置换的适应证	分级
1. 患者 NYHA 心功能Ⅲ级或Ⅳ级的症状,LV 收缩功能休息时射血分数正常(射血分数≥0.50)	Ⅰ
2. 患者 NYHA 心功能Ⅱ级的症状,LV 收缩功能保留,休息时射血分数≥0.50,但 LV 进行性肥大或射血分数在休息状态下检查时降低或体能锻炼时耐受性下降	Ⅰ
3. 患者为加拿大心脏协会制定的心功能Ⅱ级或无论是否有冠心病但有较明显的心绞痛	Ⅰ
4. 无论是否有症状在休息时患有轻度或中度 LV 功能衰竭(射血分数为 0.25～0.49)	Ⅰ
5. 患者正在实施冠状动脉旁路手术或者主动脉/心脏瓣膜外科手术	Ⅰ
6. 患者 NYHA 心功能Ⅱ级的症状,LV 保留收缩功能(休息时射血分数≥0.50),LV 大小稳定,试验收缩功能稳定,锻炼耐受性也稳定	Ⅱa
7. 患者无症状并且 LV 收缩功能正常(射血分数>0.50),但 LV 严重扩张(舒张末期直径>75mm 或者收缩末期直径>55mm)	Ⅱa
8. 患者 LV 严重衰竭(射血分数<0.25)	Ⅱb

（续　表）

慢性重度主动脉反流进行主动脉瓣置换的适应证	分级
9. 休息时患者无症状，收缩功能正常（射血分数＞0.05），但LV进行性扩张并且中度扩张（舒张末期直径为70～75mm，收缩期直径为50～55mm）	Ⅱb
10. 休息时患者无症状，收缩功能正常（射血分数＞0.05），但在下面两种情况下射血分数降低：	
锻炼（核素血管造影显示）；	Ⅱb
紧张（超声心动图显示）	Ⅲ
11. 休息时患者无症状，收缩功能正常（射血分数＞0.05），但LV扩张程度不太严重（舒张末期直径＜70mm，收缩末期直径＜50mm）	Ⅲ

参考文献（略）

见本书所附光盘



第 67 章　二尖瓣病变

Shahbudin H. Rahimtoola/Louis J. Dell'ltalia

（吴红宁　译　孙静平　校）

一、二尖瓣狭窄 / 1566
(一)病因 / 1566
(二)病理学 / 1566
(三)病理生理学 / 1567
(四)临床表现 / 1568
(五)实验室检查 / 1572
(六)临床决策 / 1573
(七)自然病史和预后 / 1573
(八)处理 / 1574
二、二尖瓣反流 / 1581
(一)正常二尖瓣的结构和功能 / 1581
(二)二尖瓣反流 / 1581
(三)病因和机制 / 1581
(四)风湿病 / 1582
(五)退行性二尖瓣反流 / 1582
(六)感染性心内膜炎 / 1584
(七)缺血和功能性二尖瓣反流 / 1584
(八)二尖瓣反流的其他原因 / 1584
(九)二尖瓣反流的血流动力学 / 1584
(十)反流的程度和后果 / 1585
(十一)左心室功能 / 1586
(十二)神经激素的激活 / 1588
(十三)临床症状 / 1588
(十四)体格检查 / 1588
(十五)心电图 / 1589
(十六)胸部 X 线片 / 1589
(十七)多普勒超声心动图 / 1589
(十八)超声心动图 / 1590
(十九)放射性核素研究 / 1591
(二十)心导管检查 / 1591
(二十一)自然史 / 1591
(二十二)处理 / 1592

一、二尖瓣狭窄

(一)病因

二尖瓣狭窄(mitral stenosis, MS)是由于二尖瓣功能异常，引起左心房(left atrium, LA)与左心室(left ventricle, LV)之间血流的梗阻。事实上，所有成年二尖瓣狭窄的患者，都是由既往感染风湿性心脏炎引起的。大约有 60%的风湿性二尖瓣病变的患者不能提供风湿热或舞蹈病的病史，约 50%的急性风湿性心脏炎的患者，最终没有发展为临床瓣膜性心脏病。其他引起二尖瓣狭窄的原因都少见。先天性二尖瓣狭窄罕见。通常，风湿性二尖瓣狭窄合并房间隔缺损，称为鲁特巴赫综合征(Lutembacher's syndrome)。广泛的二尖瓣环钙化，是引起二尖瓣狭窄的一个少见的原因，常发生在老年患者，因瓣叶活动受限而导致二尖瓣狭窄，常常为轻度狭窄。其他引起 LA 流出道梗阻的原因包括：左心房黏液瘤、左心房巨大的球形血栓及三房心(左心房内存在先天性隔膜)。

(二)病理学

急性风湿性心脏炎是一种包括心包、心肌及心内膜的全心炎症。通常，在温带和发达国家，风湿性心脏炎与临床出现二尖瓣狭窄的症状之间，有一个漫长的过程(平均 10～20 年)。在热带、亚

热带地区及不太发达的国家,潜伏期常常较短,幼年和青春期即可发生二尖瓣狭窄(见第65章)。

风湿性心脏炎的病理特点是Aschoff小体。急性风湿性心内膜炎最常见的损害是二尖瓣瓣膜炎。在这种情况下,沿二尖瓣关闭线和腱索有赘生物附着。风湿性心脏炎的急性期可有二尖瓣反流(mitral regurgitation,MR)。

二尖瓣狭窄,通常是由于心脏炎的反复发作与愈合的交替,导致以纤维组织沉着为特征的病变。接合处、瓣尖及腱索的融合或这些部位的联合病变,导致二尖瓣狭窄。最后,变形的瓣膜易发生非特异性的纤维变性和钙化。沿关闭线的损害导致瓣叶接合处的融合、瓣叶挛缩及增厚。腱索的损害,表现为其结构的缩短和融合。接合处融合、瓣叶挛缩及腱索融合,导致形成狭窄的、漏斗形的通道,限制了血流从左心房流至左心室。患者出现症状的速度,可能依赖于风湿性心瓣膜炎反复发作的次数及严重程度。通常,风湿病的期间没有明显的临床表现。

单纯性二尖瓣狭窄,左心室的大小常常是正常的,但可能存在既往的伴纤维组织沉着的心脏炎。左心房高压,可继发引起左心房的扩大及肥厚。左心房内常可发现附壁血栓,特别在有房颤时。二尖瓣钙化也常波及二尖瓣环。

(三)病理生理学

二尖瓣狭窄的病理生理学特征,均由左心房与左心室之间的血流受阻所致。随着瓣口面积的减小,在血液从左心房流入左心室的过程中,能量因摩擦力的增加而丢失。因此,通过狭窄的瓣膜产生压差。可用Gorlin公式来表达瓣口面积、心排血量、血流间期及左心房与左心室间的舒张期平均压差之间的关系(见第17章)。

显然,当瓣口面积缩小时,心排血量的维持需要高的压差,因此左心房的压力随之升高。同样,在运动或妊娠时,心排血量(CO)需求的增加,导致压力阶差增加,左心房压力升高。舒张期血流时间间期的长度对心排血量与压差之间的影响更敏感。收缩间期是心脏周期的一部分,包括等容收缩期及等容舒张期或射血期。当心率增加时,尽管缩短了每次心搏的收缩间期,但收缩间期的总量是增加的。因而,当心率增加时舒张间期缩短。因为血流只能在舒张期通过二尖瓣,在每搏量恒定的情况下,流速与血流间期成反比。当然,高速血流因摩擦导致能量大量丢失,需要较高的压差和左心房压力。必须牢记,从左心房到左心室的压差由每次心搏产生,而非每分钟。因此,压差依赖于每搏量、舒张充盈时间及左心室舒张压。

心率和心排血量的增加使左心房与左心室之间压差显著增加,导致左心房过度紧张,继而逐渐扩大,肥厚。随着左心房压力的增加,肺静脉压升高,肺动脉(PA)压也被动地升高(图67-1)。高达20%的患者,其肺血管阻力也是增加的,它可进一步增加PA压。PA高压可导致右心室(RV)肥厚和扩大。RV的功能改变最终可导致右心房(RA)高压、扩大及全身淤血;常发生三尖瓣反流。少数患者可能存在局部或整体LV收缩功能不全,其原因尚未充分认识。

肺静脉高压从几方面改变肺功能。改变了血流在肺内的分布,上叶的血流相对增多,因此,产生生理性死腔。通常,肺顺应性随着肺毛细血管压的升高而减低,这增加了呼吸做功,尤其是在运动时。肺毛细血管和肺动脉的慢性改变包括纤维变性和增厚。这些改变,可保护肺漏出液不流至肺泡(肺泡性肺水肿)。事实上,严重的MS,其静息PA楔嵌压(间接的LA压)超过3.3~4.0kPa(25~30mmHg)者并非少见。毛细血管和肺泡的增厚有助于保护肺水肿的发生,但进一步加重了通气和灌注的异常。肺血管的变化引起肺血管阻力的增加。

在一些肺血管阻力增高和RV功能不全的患者,心排血量可能较低。机体通过从动脉血摄取更多的氧气,维持耗氧量,混合的静脉氧含量降低。氧合血红蛋白的解离曲线向右移位,使氧气易于从血红蛋白向组织释放。尽管存在严重的二尖瓣狭窄,但心排血量的降低可导致极低的跨瓣压差。虽然肺充血对患者的影响较小,但一般心排血量不随运动而增加,因此,患者因易疲劳,使活动受到极大的限制。

长期存在的MS伴严重的PA高压及RV功能不全可并发慢性系统静脉高压。三尖瓣反流常出现,甚至在三尖瓣本身没有病变的情况下。也可出现功能性肺动脉反流。体位性水肿及内脏充血,直接反映了系统静脉压的升高和水盐的潴留。肝脏的慢性淤血可引起中心型小叶性坏死,甚至

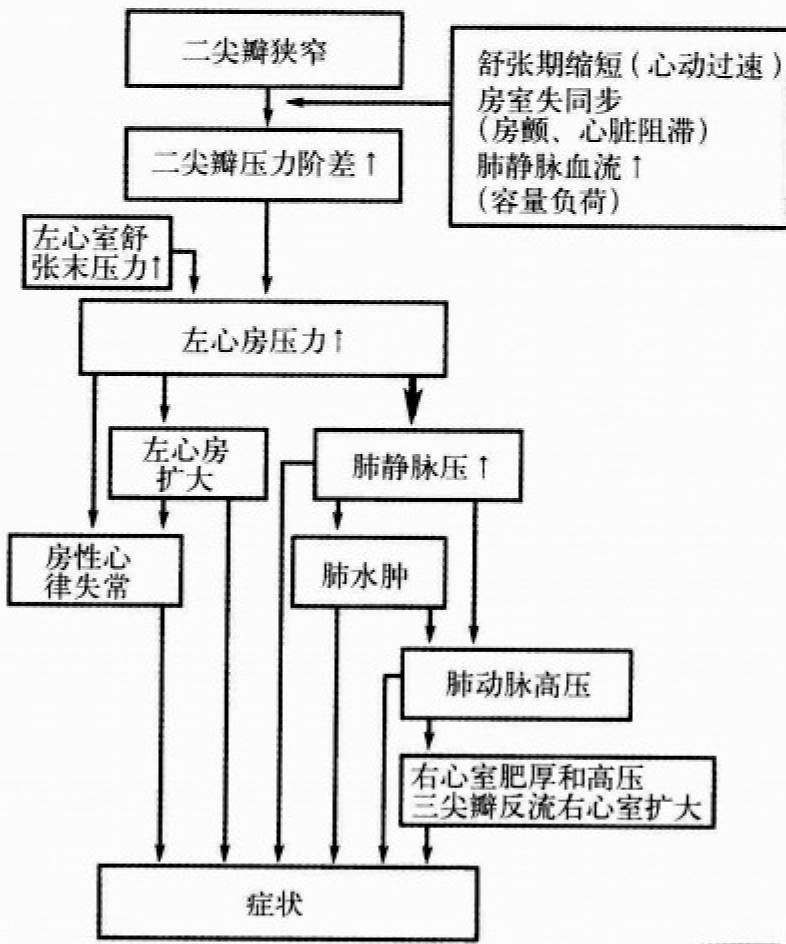


图 67-1　二尖瓣狭窄的病理生理学

二尖瓣狭窄导致从左心房(LA)至左心室(LV)产生舒张期压差。急性压差的产生取决于二尖瓣瓣口面积和二尖瓣每秒舒张期的血流量。结果，LA压及肺静脉压升高。一些生理、病理性改变，诸如心动过速和房颤(缩短了舒张间期，也可导致房性收缩失效)或妊娠、容量负荷及左向右分流(心室水平和主肺动脉水平)，可增加肺静脉血流，使二尖瓣压差、LA和肺静脉压升高。升高的LV舒张压也会导致LA压的进一步升高。LA压的升高有一些重要的作用，包括LA扩大，房性心律失常和肺静脉压的升高。肺静脉高压可导致肺水肿、肺动脉高压。肺动脉和右心室高压引起RV肥厚(RV hypertrophy，RVH)，进而导致三尖瓣反流和右心室扩大。所有这些改变均可产生症状。另外，恒定的或者甚至减少的心排血量也会使患者产生症状(版权所有 S. H. Rahimtoola)

心源性肝硬化。

(四)临床表现

1. 病史　从急性风湿热的初发到出现MS症状间期，常常没有症状(平均10～20年)。在此期间，患者感觉良好(表67-1)。最初，静息时有一点或没有压差，但随着心排血量的增加，LA压升高，出现劳累性呼吸困难。随着二尖瓣梗阻的加重，患者从事较轻的工作会产生呼吸困难。劳动能力丧失的过程非常漫长，因此患者可通过限制其生活方式来逐步适应。

表 67-1　与二尖瓣狭窄有关的症状

运动时	休息时
呼吸困难，气喘，咳嗽	咳嗽
疲劳	气喘
减少 活动量/或活动步伐	阵发性夜间呼吸困难
心悸	端坐呼吸
感觉体力弱，晕厥前感觉，晕厥	咯血
	声嘶(Ortner综合征)
	二尖瓣狭窄的并发症(见表67-2)

摘自：版权 SH Rahimtoola

随着梗阻的加重，当患者仰卧位时，因血液重新分布至胸腔，出现端坐呼吸和阵发性夜间呼吸困难。有严重的MS和肺血管阻力增加的患者，疲劳而非呼吸困难可能是主要的症状。体位性水肿、恶心、食欲减退和右上躯体疼痛，反映了由系统静脉压升高和水钠潴留产生的系统静脉充血。

MS患者常主诉心悸，是由频发的房性期前收缩或阵发性心房纤颤及扑动引起。严重的MS患者，50%以上有持续性的心房纤颤。部分MS患者，阵发性心房纤颤可引起肺水肿。因心率加快而导致舒张间期缩短及心房运输功能的丧失，均可导致急性LA压增加，产生肺水肿。

系统栓塞是MS的常见并发症，可导致卒中、肢体动脉血供的阻塞、动脉分叉处的阻塞及内脏或心肌梗死。心房纤颤的患者，LA随着年龄的增加而增大，既往的栓塞病史常伴有系统栓塞发病率的增加(表67-2)。

表67-2　二尖瓣狭窄的并发症

心律失常
房颤/房扑
栓塞
全身-大脑，冠状的，异常的，外周的，肺部的
急性肺水肿
肺动脉高压
右心室肥厚/扩张
三尖瓣反流
临床表现的心力衰竭
左心室功能不全
胸痛/心绞痛
感染性心内膜炎

摘自：版权SH Rahimtoola

引起咯血的原因有多种。通常由肺静脉压力升高所致。阵发性夜间呼吸困难者，可以痰中带血；粉红色泡沫样痰可能是由肺泡毛细血管破裂合并急性肺水肿或肺栓塞所致的肺梗死引起，或严重和大量的咯血(肺出血)。后者是由于薄壁的、扩张的支气管静脉破裂所致，虽然通常不会致死，但可因吸入性肺炎或大量出血而危及生命。水肿的支气管黏膜更易并发慢性支气管炎，尤其在寒冷潮湿的气候，也可痰中带血。在某些严重的MS的患者，即使冠状动脉正常，可能出现慢性稳定型胸痛和典型的心绞痛。严重的PA高压是引起该症状的基本条件。单纯性MS者，感染性心内膜炎不常见。

一般来说，MS症状的进展过程是缓慢而持续的。因此，症状的突然改变很少反映瓣膜梗阻的变化，通常是由于突发的非心源性事件或阵发性房颤。发热、妊娠、甲状腺功能亢进和非心脏手术，均可增加心排血量，促使中度至重度的MS患者发生失代偿。

2. 体检所见　在潜伏期、出现症状前，体检所见可能正常或可提供轻度MS的证据。休息时，惟一的特征性的表现，常为S_1高亢及收缩前杂音，仅在活动时可听见短暂的逐渐减弱的舒张期隆隆样杂音。有症状的二尖瓣狭窄的患者，体检可有更明显的发现，仔细的体格检查常可得出正确的诊断(见第12章)。

MS患者的全身表现大多是正常的。MS面容并不常见，是由周围性发绀引起的特征性的颧部潮红(脸颊略带桃紫色)，常与低心排血量、全身血管收缩和严重的PA高压有关。如果LA压力升高，可出现呼吸急促。除了房颤者的脉搏不规则外，动脉搏动是正常的。当心排血量减低时，呈低容量表现。因为频发的系统栓塞，应仔细检查所有的外周脉搏。颈静脉压可能正常或有RA压力增高的表现。a波的增大由RV高压和肥厚或相关的三尖瓣狭窄所致，v波的增大由三尖瓣反流所致。房颤患者因静脉搏动不规则而缺乏a波。胸部检查可以正常，或显示湿啰音的肺充血或胸腔积液的体征(浊音和缺乏呼吸音)，LA显著扩大者，在其左肩胛骨顶部可闻及羊鸣音。

心前区望诊常无明显改变。心尖部触诊、脉搏搏动应正常或有轻触感(触及明显的二尖瓣关闭或RV组成的心尖触动)。不正常的LV搏动，提示除了单独的MS外，还合并其他疾病的存在。舒张期震颤仅在患者取左侧卧位时才能触及。出现PA高压时，沿着胸骨左缘可见RV抬高，可能触及肺动脉瓣关闭。

仰卧位听诊，S_1增强可能是惟一不正常的表现，说明瓣叶有弹性且瓣叶的关闭振幅大(见第12章)。对有症状的MS，大部分漏诊的原因，是疏忽了对患者行左侧卧位的检查。心尖部是舒张

期隆隆音最好的听诊部位。然而，杂音可能限于局部，听诊的部位也应包括心尖周围。当穹顶形二尖瓣进入 LV 时的运动突然停止，出现二尖瓣开瓣音(opening snap,OS)。用膜式听诊最好，最易在心尖与胸骨左缘连线的中间闻及。在这个中间区域，可鉴别 S_1、第二心音的肺动脉成分(P_2)及开瓣音。窦性心律及房颤患者 MS 听诊的体征见图 67-2 及图 67-3 的说明。

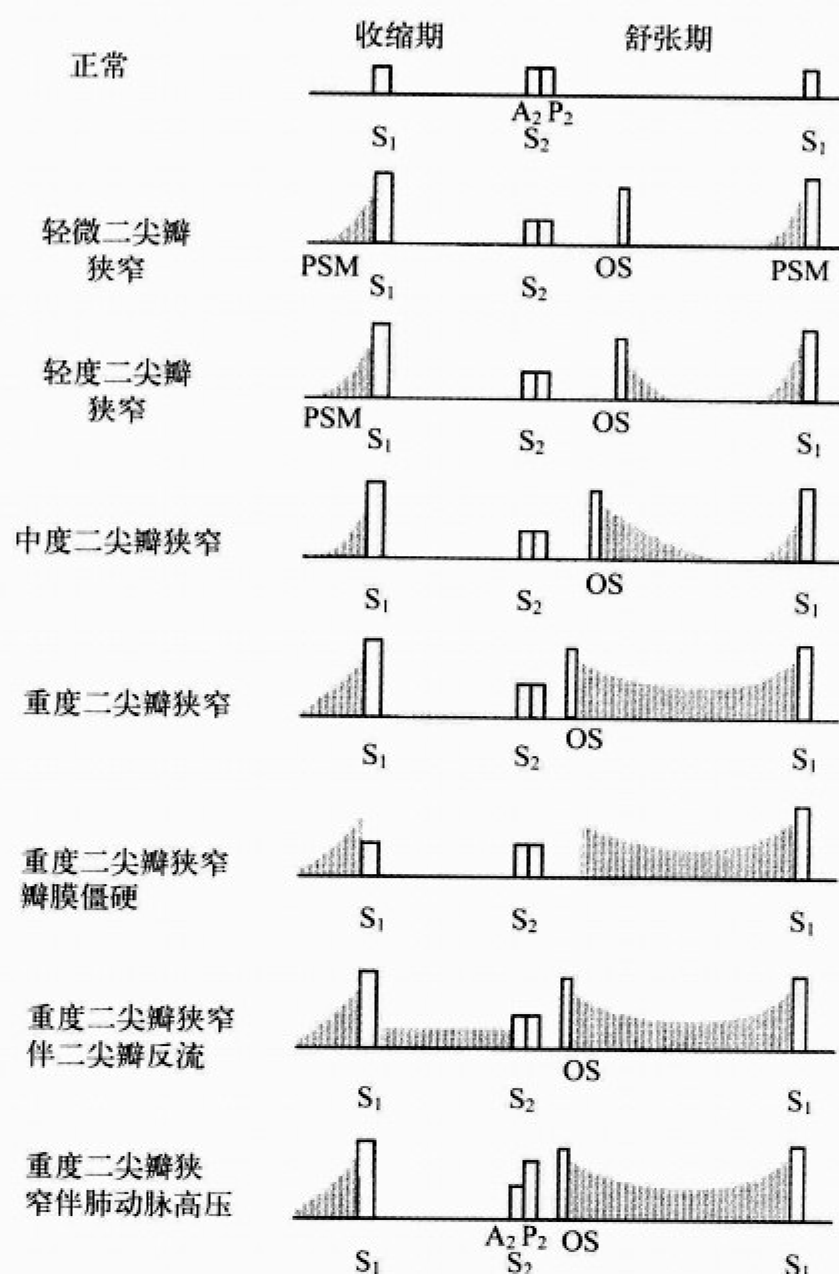


图 67-2 二尖瓣狭窄(MS)患者窦性心律时的听诊体征示意图

这些包括收缩期前杂音、第一心音亢进(S_1)、开瓣音(opening snap,OS)和舒张中期杂音(低调、逐渐减弱的舒张期杂音和隆隆样杂音)。这些体征可能很重要，有时仅在患者取左侧卧位时才能听见。重要的是，这些体征对评估 MS 的严重程度有帮助。当 MS 越来越严重时，S_2-OS 间期缩短，舒张中期杂音的持续时间延长。轻度的 MS，S_2-OS 间期长，舒张期杂音时间短。中度的 MS，S_2-OS 间期缩短，舒张期杂音的时间在休息时延长，因此，在杂音结束与收缩前杂音开始之间有一时间间隙。严重的 MS，S_2-OS 间期短(通常在 0.04～0.06s)，全舒张期杂音。有肺动脉高压者，P_2 增强。出现二尖瓣僵硬时(有或无钙化)，S_2 柔和，常听不到开瓣音。可出现二尖瓣反流的全收缩期杂音

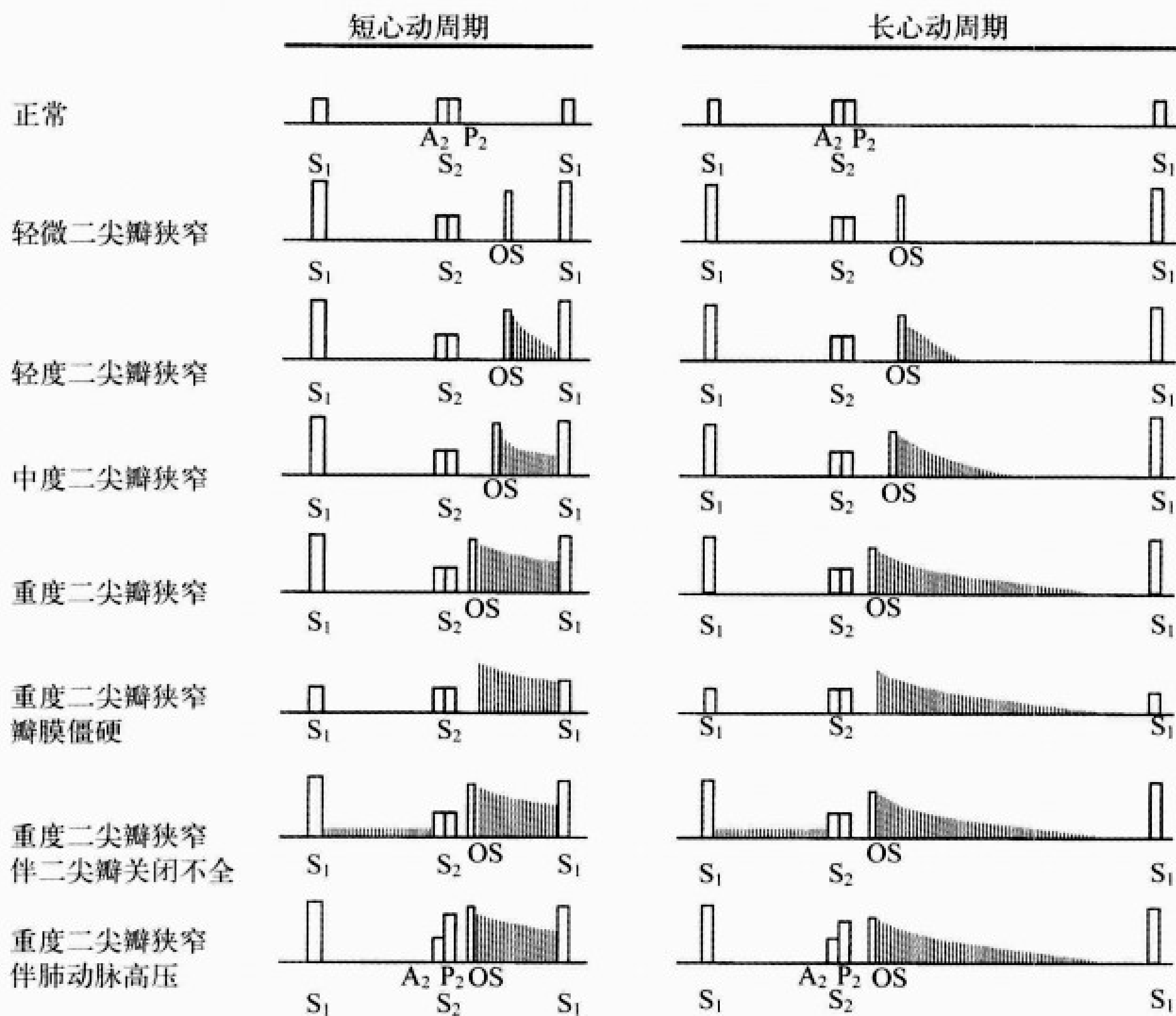


图 67-3　二尖瓣狭窄(MS)患者房颤时的听诊体征示意图

无收缩前杂音，S_1 亢进，仍可听见 OS。在短的心动周期，舒张持续时间短，舒张中期隆隆样杂音占据整个舒张期(图左侧)。在长的心动周期(图右侧)，舒张中期杂音的时间与 MS 的严重程度有关。当 MS 越来越严重时，杂音的时间延长。房颤患者，其心室率慢，并有长 R-R 间期，舒张中期隆隆样杂音可能不占据整个舒张期，常无收缩前杂音。因此，可以估计 MS 为中度而非重度。加快心率，如短暂的体力活动，可有更具特征的听诊结果。当房颤的心室率快或在短的心动周期，听诊结果可提示 MS 的程度比实际的严重(图左侧)

OS 出现在舒张早期当 LV 压力低于 LA 压力时。当 LA 压力升高时，如在重度的 MS，拍击音出现在舒张期早期(见图 67-2)。轻度 MS 相反。A_2 与 OS 之间的间期为 40～120ms。虽然，大多数 MS 病例出现 OS，但在瓣叶僵硬、纤维化或钙化的患者无 OS。因此，重度 MS 无 OS，提示二尖瓣行置换术优于扩张术。

低调的舒张期隆隆样杂音发生在 OS 之后，用听诊器可清晰地闻及。在一些心排血量低或轻度 MS 的患者，短暂的活动，仰卧起坐或步行，可适当增加血流量，使杂音明显。杂音呈低调、隆隆样，并逐渐减弱。通常，MS 越严重，杂音持续的时间就越长(见图 67-2)。收缩期前高亢的杂音出现在窦性心律，有报道，甚至在房颤心律时也可出现。后者，短暂的“收缩期前”的高亢音，是由于心室在二尖瓣最终完全关闭前收缩、狭窄的二尖瓣口和 S_1 的二尖瓣成分产生。舒张期隆隆音并不能诊断 MS，通过正常二尖瓣的血流量增加时，例如，大的左向右分流的室间隔缺损，也可以闻及。

严重 MS 两个最重要的听诊体征，是短 A_2-OS 间期(常为 40～60ms)和全舒张期隆隆音。如果合并中-重度的主动脉瓣反流(AR)，A_2-OS 间期可以较长，二尖瓣僵硬时可无 OS。如果每搏量低且无心动过速，严重的 MS 的杂音可以不是全舒张期的。

在有MS杂音的同时，也可能闻及收缩期杂音。心尖部闻及吹风样全收缩期杂音提示合并MR；在胸骨左缘位置较低处，吹风样收缩期杂音随吸气而增强者，常表示三尖瓣反流。严重的肺动脉高压引起肺动脉瓣反流，产生高调的舒张期逐渐减弱的杂音，称为Graham Steell杂音。大多数MS的患者，出现这样的杂音，常提示AR。

通常，胸骨左缘的S_3与MS的严重程度不一致，可能除外了并发的严重的AR和(或)明显的LV收缩功能障碍。如果出现S_3和隆隆音，MR常为主要的损害(见第12章)。

3. X线　前后位和侧位胸片的表现常常十分典型，有经验的临床医师能从中作出初步诊断。胸廓正常，肺部显示肺静脉压增高的迹象。血流更均匀地分布在上叶，导致上叶血管明显地隆起。肺静脉压的增高，导致进入间质组织的液体渗漏。小叶间液体的聚集在基部产生线性条纹，延伸至胸膜(Kerley B线)，间质液也可见于血管周围或支气管周围的界面(Kerley A线)。随着间质液进入肺泡腔，可出现肺泡水肿。对于MS，这些改变是非特异性的，但表示长期存在LA高压。慢性含铁血黄素的沉积，可导致间隙内放射密度增高，且不随狭窄的解除而消退。PA高压导致主PA及左、右PA扩张。

心脏影像常无心脏普遍增大的征象，但LA总是扩大的。表现为前后位胸片RA边缘的后方有一密度增高影(双心房影)，心脏边缘的左侧、主PA和LV顶部，可见隆起的左心耳，左主支气管抬高。侧位片显示LA向后膨出，LV轮廓正常。如果存在PA高压，RV可能扩大。RV扩大常有明显的胸骨后间隙充满，但这种表现在成人并不可靠。面对一张LV大小正常、LA扩大及肺静脉充血的胸片，我们应立即想到有MS存在的可能。胸部平片偶尔可看见二尖瓣钙化(见第14章)。

4. 心电图　通常，心电图(ECG)的诊断价值不如胸部X线。窦性心律的患者，因心房内传导延迟和(或)LA除极的延长，可有宽大的P波。P波在Ⅱ导联增宽并有切迹，在V_1导联呈双相，均≥0.12s。房颤常见。除非合并其他损害，几乎没有LV肥厚。如果有明显的PA高压，可有RV肥厚的表现。

5. 重度二尖瓣狭窄的临床指征　一些临床特征可以确定MS是重度的，包括：①临床及ECG有RV肥厚表现，或PA高压，或两者均有，提示有中、重度的PA高压；②端坐呼吸、P_2-OS间隙短、房颤患者，长舒张间期闻及全舒张期隆隆音，胸部X线有肺水肿，提示中、重度的LA压力升高。在这些临床情况下，一定可以确定不会有其他引起LA压力升高，且该LA高压并非主要由纠正的短暂的LV舒张压升高引起的。

(五)实验室检查

1. 超声心动图/多普勒超声　已证实，只要研究方法适当，超声心动描记术/多普勒超声对MS的诊断有很高的敏感性和特异性(见第15章)。假阳性和假阴性的结果不常见。与心导管相比，应用多普勒估测二尖瓣面积(mitral valve area，MVA)的误差在±0.44cm^2(介入性治疗之前)之内。超声结果反映正常瓣膜功能的丧失(见第15章)。

超声心动图的最大价值是在有明显的PA高压，但体征不明确的患者，区分主动脉瓣反流的Austin Flint杂音和少见的无症状的二尖瓣狭窄。当经胸超声心动图图像不满意时，经食管超声心动图是一个很有用的技术，它可评价LA血栓、二尖瓣及瓣下装置的解剖结构，评估患者行经导管球囊扩张术(catheter balloon commissurotomy，CBC)或外科瓣膜修补术的适应证。

超声心动图/多普勒超声是一项对MS最有用的检查，所有的患者均需行此项检查。它可确定瓣膜扩张术及(或)修补术的适应证，并能判断可能的结果。应该取得的重要资料列于表67-3。

2. 心导管检查/血管造影术　大多数因二尖瓣狭窄而致残的患者，应行右心和左心导管检查，作为术前评估的一部分。同时测量心排血量、LA与LV之间的压差，计算作为评估MS严重程度的"金标准"的瓣膜面积(见第17章)。应用LV血管造影评价二尖瓣功能，是可否行二尖瓣扩张术的重要的决定因素。定量分析LV功能，为手术、远期生存和所期望的功能结果提供有用的预后指标。应对所有患者的主动脉瓣功能进行评价。如若无禁忌证，所有患者均应行选择性动脉造影。当怀疑共同存在其他损害时，可对三尖瓣进行评估。在某些情况下，例如，怀疑有严重的

MS但压力阶差低及LA压轻度升高的患者，导管实验室的血流动力学检查，测量二尖瓣压差(mitral valve gradient，MVG)、心排血量、LA和PA压十分有用。又例如，患者休息时有明显的症状，但检查结果提示仅有中度(甚至轻度)MS者。在有心绞痛合并LV功能不全，有冠状动脉疾病的危险因素，年龄＞35岁的可能考虑做介入性治疗的患者，应行选择性动脉造影可显示冠状动脉病变的部位、严重程度及范围。表67-3列出了应获取的重要信息。

表 67-3　二尖瓣狭窄患者的评估

临床	平均二尖瓣压力阶差
病史	LV容积，测量LV射血分数
体格检查	其他瓣膜损害
S_1 亢进	如果需要，行经食管超声心动图检查
A_2- OS间期，舒张中期杂音持续时间	**踏板试验**
P_2亢进，RV肥厚	如果需要，评估运动能力
胸部X线	**心导管检查/血管造影术**
肺水肿(充血性，间质性，肺泡性)	二尖瓣口面积
LA及其他房室腔扩大	平均PA楔嵌/LA压
心电图	PA压：收缩期的，舒张期的，平均的PA压
节律	平均二尖瓣压力阶差
LA扩大	心排血量/心排血指数
RV and LV“肥厚”	肺及体循环血管阻力
超声心动图/多普勒超声(研究时必须记录血压)	MR的严重程度
M型	LV容积和EF
LV and LA内径的绝对值及BSA的校正值	右心压力
二维/多普勒	其他瓣膜损害
MVA(Doppler压力减半时间，面积法)	**冠状动脉造影术**
二尖瓣形态	患者年龄≥35岁
分级	患者年龄＜35岁
一侧或两侧接合处钙化	LV功能不全
LA血栓	症状和体征提示CAD
MR严重程度	一个或多个早期CAD危险因素提示早期CAD(不论性别)
PA压力	

OS. 开瓣音；MDM. 舒张中期杂音；RVH. 右心室肥厚；LA. 左心房；LV. 左心室；BP. 血压；BSA. 体表面积；MVA. 二尖瓣面积；MR. 二尖瓣反流；PA. 肺动脉；MVG. 二尖瓣压差；CAD. 冠状动脉疾病。摘自 . Rahimtoola SH，Durairaj A，Mehra A，Nuno I

3. *其他研究*　大多数临床情况下，并不需要其他研究。有时，例如，当患者无症状却有严重的血流动力学异常时，踏车运动试验对功能的评价可能很有临床意义。

(六)临床决策

请读者参考第66章主动脉瓣狭窄部分。一项对瓣膜疾病患者的连续性前瞻性双盲研究显示，临床对MS诊断的敏感性和特异性分别为86%和87%，对中至重度MS诊断的准确性为92%，而超声心动图/多普勒超声的准确性为97%。强调全面临床评价的重要性。临床评价和超声心动图/多普勒超声两者的主要的困难在于对所有的病例，能够准确地区分开轻度与中度、中度与重度的MS。

(七)自然病史和预后

在过去的40年，MS的发病人群因急性风湿

热的发病率急剧下降而发生了改变(见第 65 章)。本土的美国市民,有症状的 MS 发生在老年人。30～40 岁有 MS 的症状的年轻人,多来自于社会经济背景低、市中心或移民,尤其来自中东、拉丁美洲 、非洲或亚洲的移民。所以,急性风湿热与有症状的 MS 之间的潜伏期各不相同,且似乎与反复发作的链球菌感染有关。MS 的男女比例几乎为 2∶1。无症状期间,最重要的特点是,对反复发作的风湿性心瓣膜炎与链球菌感染的敏感度。从无症状到轻度直至重度的有症状的二尖瓣狭窄的进展机制是渐进性的。

在有劳累性呼吸困难和疲乏的患者,瓣口面积通常已减少到正常面积的 1/3～1/2。瓣口面积进一步减小时,显著地阻碍了血流,导致极轻的活动也会出现症状。从初发的轻度症状发展到丧失活动能力的间期可能为 10 年。在此期间,患者有某些死亡的危险。持续的损害可产生快速心室率的房颤,导致肺水肿和系统栓塞。不幸的是,我们不可能预测谁有栓塞的危险。当晚期出现心功能分级(functional class,FC)Ⅱ或Ⅲ级的症状时,瓣口面积常<1.0cm²(个别患者的瓣口面积可达 1.2cm² 或 1.3cm²),休息和活动时的血流动力学均发生紊乱。随着瓣口面积的进一步减小,休息时也有症状。

无症状 MS 患者的 10 年生存率约为 84%,有轻度症状的则为 34%～42%。有中度或重度症状者,若不进行治疗,其 10 年生存率低于 40%,20 年生存率低于 10%。纽约心脏协会(New York Heart Association,NYHA)功能分级Ⅳ级(FC Ⅳ)的未经治疗的患者,生存率很低。1 年者为 42%,5 年者低于 10%,没有超过 10 年的。

(八)处理

预防 MS,可通过一级和二级两个步骤来进行(表 67-4;见第 65 章)。虽然,单纯性 MS 的感染性心内膜炎的发生率很低,所有可能暴露于菌血症的患者,均应接受预防性的治疗(见第 81 章)。患二尖瓣狭窄的女性应该在症状发生之前考虑生育,因为轻度 MS 者常能很好地耐受妊娠。如有可能,中年以后应尽量避免体力消耗大的工作。中度或重度的 MS 患者,应限制剧烈运动和竞技性运动。

当患者出现症状时,内科治疗也许有些作用(见表 67-4)。内科治疗用于:①预防或控制心律失常,房颤是最常见的心律失常;②抗凝;③治疗升高的肺静脉压、LV 收缩功能不全和心力衰竭。随访时间见流程图 67-1～流程图 67-5。

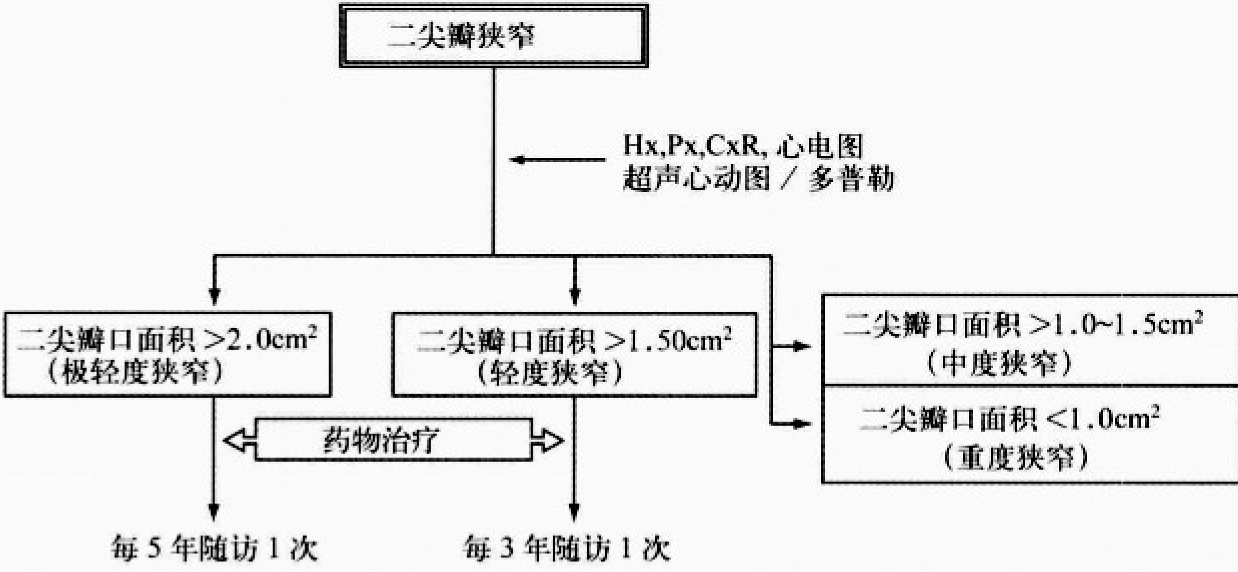
表 67-4　二尖瓣狭窄的内科治疗

抗生素预防
复发的风湿热
感染性心内膜炎
限制活动(中度/重度 MS)
剧烈运动
竞技性运动
心律失常
预防或控制
房颤/房扑控制心室率
抗凝血药:当 INR 为 2～3 时,停用肝素,开始静脉注射肝素和华法林
恢复窦性心律
心脏药物
华法林抗凝血药:INR 为 2～3
房颤/室上性心律失常
系统栓塞
LA 血栓
肺部栓塞
LV 收缩功能不全
肺静脉压升高:利尿药＊
心力衰竭
肺充血:利尿药＊
肺水肿:利尿药＊,如果需要,加用血管扩张药＊
LV 收缩功能不全:洋地黄,ACE-抑制药
系统静脉压升高及体液潴留
洋地黄,利尿药,ACE-抑制药
患者病情稳定后,存在 LV 收缩功能不全,用 β 受体阻止药(第二代)
随访(见流程图 67-1～67-5)

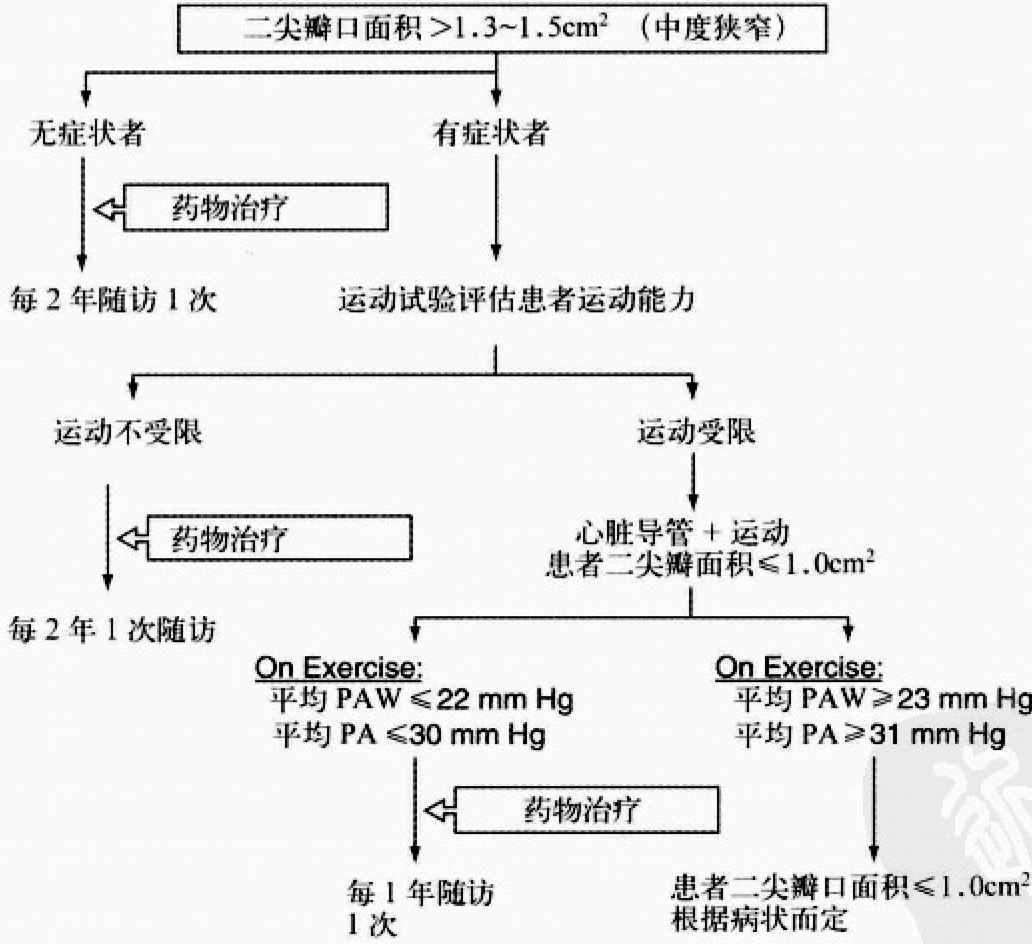
＊合理使用;重度 MS 患者需较高的 LA 压以维持足够的 LV 充盈和心排血量

MS. 二尖瓣狭窄;INR. 国际标准化比值;LA. 左心房;ACE. 血管紧张素转化酶抑制药;LV. 左心室。摘自:Rahimtoola SH,Durairaj A,Mehra A,Nuno I

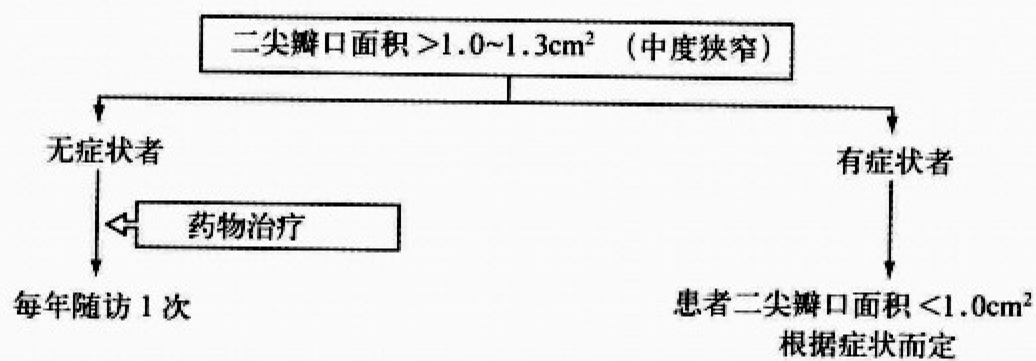
1. *介入治疗*　常用于重度 MS (MVA≤1.0 cm²)患者,偶尔也用于有症状的中度 MS (MVA>1.0～1.3 cm²) 患者。MVA>1.3～1.5cm² 的中度



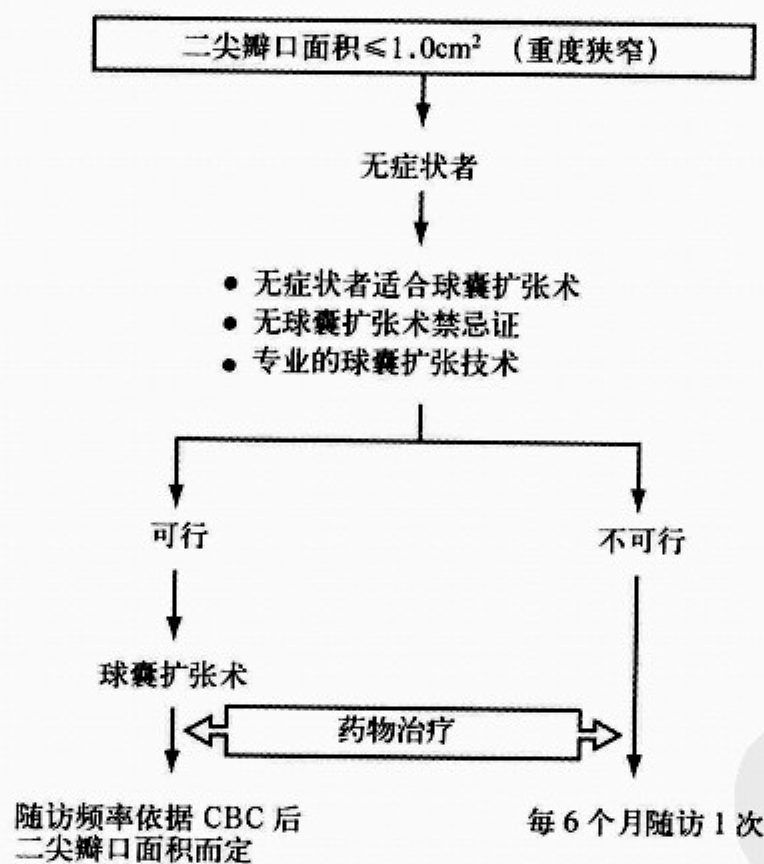
流程图 67-1



流程图 67-2



流程图 67-3



流程图 67-4

二尖瓣口面积≤1.0cm² （重度狭窄）

有症状者

心功能Ⅱ～Ⅳ级

- 瓣膜适合球囊扩张术
- 无球囊扩张术禁忌证
- 专业的球囊扩张技术

- 瓣膜不合适球囊扩张术和（或）有球囊扩张术禁忌证
- 没有专业的球囊扩张技术
- 瓣膜适合做外科修补

- 瓣膜不适合球囊扩张术或外科修补

适当的、专业的外科技术修补

没有适当的、专业的外科技术来修补

球囊扩张术

药的治疗

外科手术（瓣膜修补）

心功能Ⅱ级

心功能Ⅲ～Ⅳ级

球囊扩张术后随访频率根据二尖瓣面积而定

球囊扩张术后随访频率根据二尖瓣面积而定

二尖瓣置换

药物治疗

每6个月随访1次

每年随访1次

流程图 67-5

MS患者，通常不需介入治疗。MVA＞1.5～2.0 cm²为轻度MS，MVA ＞2.0 cm²为极轻度MS。

具体的治疗原则见流程图67-1～流程图67-5。流程图中，随访时间与心脏科医师需何时查看患者的病情有关。如果病情有任何变化，患者应立即去看医师。医师应询问患者病史，对其进行体格检查，做ECG，X线胸片和超声心动图/多普勒检查。基层医师、家庭医师、内科医师或心脏科医师应经常看望患者，了解其病史，进行体格检查，做ECG和X线胸片。

2. 经导管球囊扩张术　如果有治疗指征（见流程图67-1～流程图67-5），且没有禁忌证（表67-5），可行经导管球囊扩张术（catheter balloon commissurotomy，CBC）。在美国，CBC最常使用Inoue球囊。选择CBC的原因如下。

(1)过去的10年中，住院死亡率接近0。

(2)成功率＞95％。

(3)MVA平均增加到1.9～2.0 cm²。

(4)降低了MVG，LA（PA楔嵌压）和PA压，提高了心排血量。

(5)60％的患者症状改善至NYHA功能分级Ⅰ，30％的患者至NYHA功能分级Ⅱ。

通过运动试验，可客观地证实患者的症状有所改善，约89％的患者取得了立竿见影的效果。已证实，1950－1960年，非随机化研究中，与内科治疗相比，闭式二尖瓣球囊扩张术可改善有症状患者（NYHA功能分级Ⅱ和Ⅲ～Ⅳ）的生存率（图67-4）。随机试验显示，CBC的结果与闭式手术分离术或开胸手术修补术的结果相同。

表 67-5　禁忌证(二尖瓣狭窄行经导管球囊扩张术的绝对/相对禁忌证)

瓣膜	动脉瘤
·二尖瓣反流 3+～4+	扩张(≥5.5 cm)
·左心房血栓	环形扩张
·瓣膜形态不佳	经间隔穿刺的难点
高积分(MGH 9～16；USC 3～4)	·重度三尖瓣反流
接合部钙化	·右心房巨大
·严重瓣膜狭窄	·房间隔扭曲/移位
医疗中心	·静脉问题
·缺乏有关的技术和经验	股静脉阻塞或血栓
需心脏直视手术	下腔静脉；阻塞或血栓
·冠状动脉旁路术	引流至奇静脉
·其他瓣膜手术	严重脊柱后侧凸
·升主动脉手术	

摘自：Rahimtoola SH，Durairaj A，Mehra A，Nuno I

CBC 术后 10 年的随访结果显示，患者可很好地无事件存活(图 67-5)。长达 7 年的随访，无一死亡病例。CBC 术后，MVA＞1.5 cm^2、平均 PA 楔嵌压为 2.4kPa(18mmHg)的患者，其事件发生率(MVR 或重复 CBC) 为 10%(图 67-5)。10 年的结果也很好，无事件存活(非心血管死亡，MVR，重复 CBC 和 NYHA 功能分级Ⅰ或Ⅱ)为 56%±4%，其中 61%±5%有良好的即刻效果(图 67-6)。

3. 二尖瓣修补　如果瓣膜适宜行 CBC，但存在一些禁忌证，只要有适当的技术和经验，即可行手术瓣膜修补术。

4. 二尖瓣置换　MVR 和 CBC 后，MVA 是相同的。降低了平均 PA 楔嵌压、平均 PA 收缩压和 MVG，扩大了 MVA(表 67-6)。手术病死率为 2%～7%，与人工瓣有关的病死亡平均为每年 2.5%(2%～3%)，与人工瓣有关的并发症平均为每年 5%(2%～6%)。使用机械瓣，因有复杂的问题和并发症，必须应用抗凝血治疗。生物瓣可避免与抗凝血有关的问题，其并发症与瓣膜结构的退化有关。年轻人(16～40 岁)在换瓣后的 2～3 年开始发生瓣膜结构的退化，10 年时，生物瓣膜结构退化率＞60%，41～60 岁时高达 50%，且 50%的迟发性死亡是由瓣膜结构退化引起的。

5. 二尖瓣反流与导管球囊扩张术　因前面列出的与二尖瓣反流有关的发病率和死亡率的增加，对 NYHA 功能分级Ⅲ和Ⅳ的患者，常推荐行二尖瓣置换术(见流程图 67-5)。对于 NYHA 功能分级Ⅱ，有中度或重度肺动脉高压和 NYHA 功能分级Ⅰ(无症状)伴肺血管阻力中度或重度增加的患者，也应考虑行二尖瓣置换术。

必须认识，如果条件允许行 CBC 和(或)瓣膜手术修补，就不应进行 MVR。因为，行二尖瓣置换术的住院率和迟发性死亡率更高，与人工瓣膜有关的并发症的发生率也较高。

6. 无症状二尖瓣狭窄患者行导管球囊扩张术的指征　所选择患者的 MVA 应≤1.0 cm^2 或＞1.0～1.5 cm^2，瓣膜适宜行 CBC，无 CBC 禁忌证，且具备适当的技术和经验，即可行 CBC。指征为：PA 高压、间隙性肺水肿、房颤或房扑(阵发性/持续性)、栓塞(全身/肺部)、LA 或下腔静脉无血栓，且患者不准备妊娠，不能做有高风险的工作。

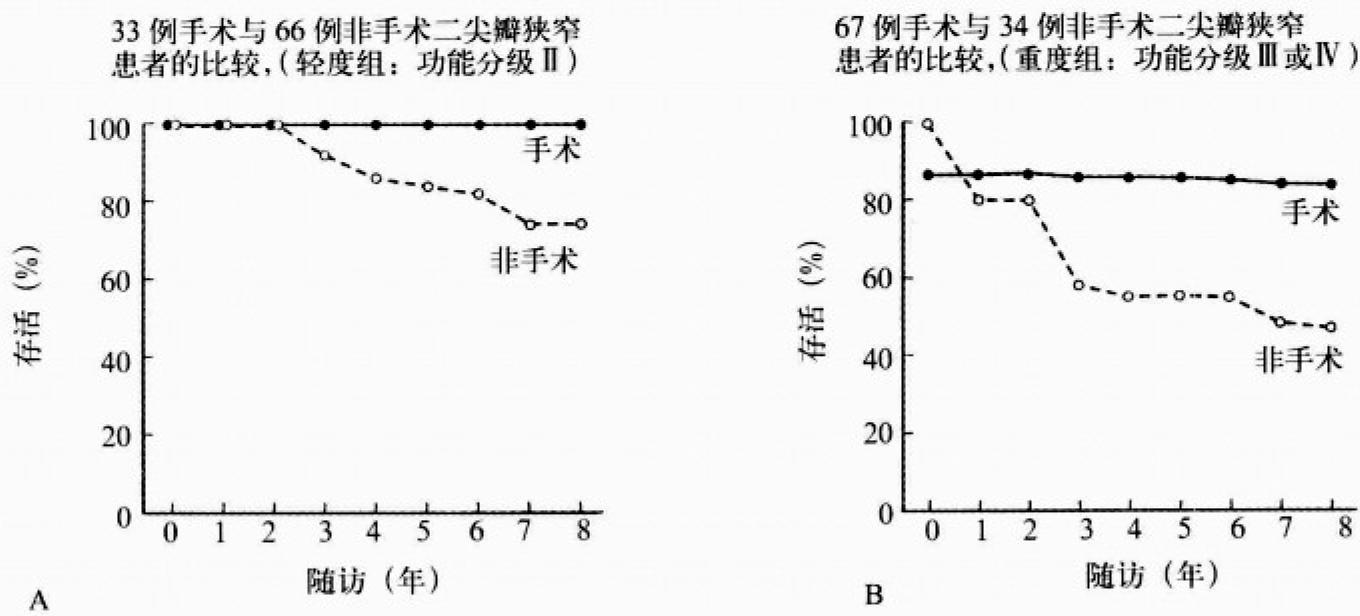


图 67-4　二尖瓣狭窄患者生存率的比较

左侧为NYHA功能分级Ⅱ，右侧为NYHA功能分级Ⅲ和Ⅳ。内科治疗(非手术)患者的生存率用虚线表示，闭式二尖瓣分离术(手术)者用实线表示。行分离手术治疗的患者，有轻度症状者无手术或远期死亡，有Ⅲ和Ⅳ症状者无远期死亡。手术患者的生存率明显改善Ⅲ和Ⅳ症状者，单独使用内科治疗的5年死亡率接近50%，而手术者，无死亡病例的报道。摘自：Roy SB，Gopinath N. Mitral stenosis. Circulation，1968，38(增刊)：68－76

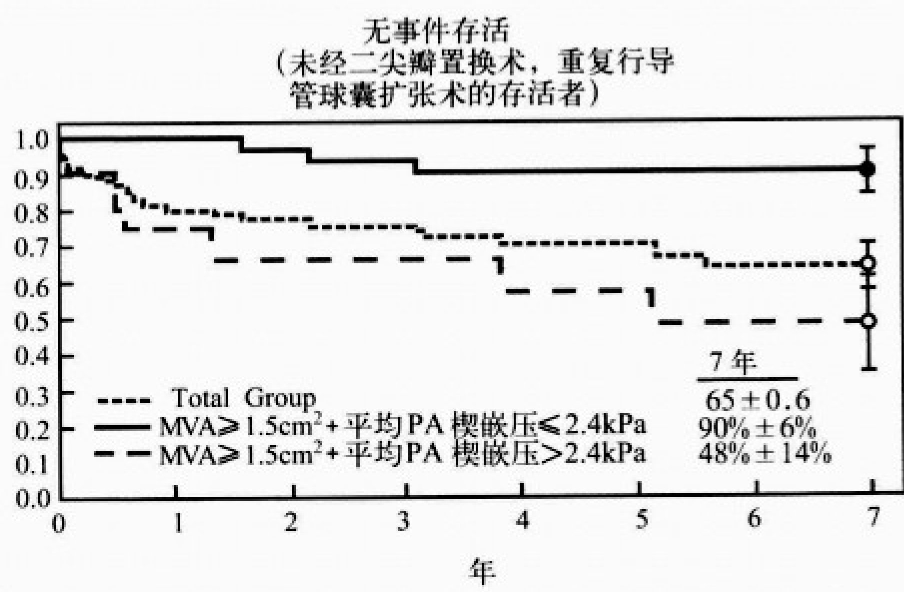


图 67-5　导管球囊扩张术后7年无事件存活

摘自：Orrange SE，Kawanish DT，Lopez BM，et al. Actuarial outcome after catheter balloon commissurotomy in patients with mitral stenosis. Circulation，1997，95：382-389

指导方针：ACC和AHA实践指南的建议见表67-7、67-8、67-9。指南不是也不应是法律。对临床实践指南的应用应基于以下原则。①Ⅰ和Ⅲ应用于所有患者，除非有特殊的临床禁忌证；②Ⅱ适用的患者依赖于患者的临床条件和个人所在医疗中心的技术和经验。

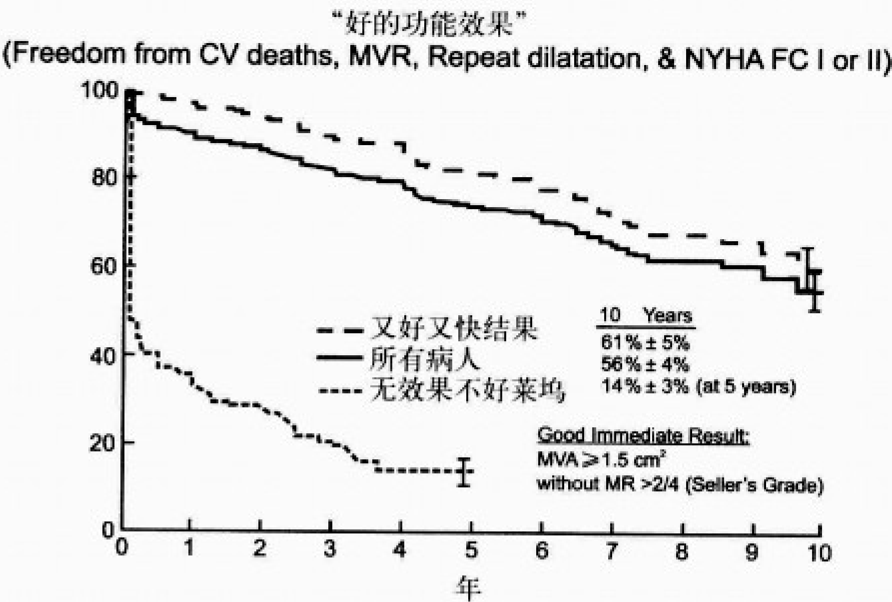


图 67-6 导管球囊扩张术后长达 10 年的好的功能效果

摘自：Iung B, et al. Circulation, 1999, 99: 3272-3278

表 67-6 二尖瓣狭窄；33 例患者二尖瓣置换的结果

	二尖瓣狭窄	
	MVR[1]前	MVR 后
LV 舒张末压(mmHg)	11±5	12±6
平均 PA 楔嵌压(mmHg)	36±15	28±14[2]
平均收缩期 PA 压(mmHg)	54±24	42±22[3]
心排血指数[L/(min·m²)]	2.1±1.5	2.3±0.6
LV 舒张末容积指数(ml·m²)	79±18	72±24
LV 收缩末容积指数(ml/m²)	41±13	39±21
LV 射血分数	0.48±0.10	0.47±0.14
二尖瓣反流容积(ml)	—	—
反流容积/舒张末容积	—	—
二尖瓣压力差(mmHg)	15±7	8±3[2]
二尖瓣面积(cm²)	1.2±0.4	1.8±0.6[3]

(1)MVR：二尖瓣置换；(2)$P<0.001$；(3)$P<0.01$ 二尖瓣置换术前后比较；(4)1mmHg≈0.133kPa 摘自：Crawford MH, et al

表 67-7 经皮二尖瓣球囊扩张术的建议

指征	分级
1. 中度或重度 MS（二尖瓣面积≤1.5 cm²）* 有症状的患者(NYHA 功能分级 Ⅱ、Ⅲ或Ⅳ），瓣膜形态适宜行经皮二尖瓣球囊扩张术，无左心房血栓或中度至重度的 MR	Ⅰ
2. 中度或重度 MS（二尖瓣面积≤1.5 cm²）* 无症状的患者，瓣膜形态适宜行经皮二尖瓣球囊扩张术，有肺动脉高压(肺动脉收缩压在休息时>50mmHg，活动后>60 mmHg)，无左心房血栓或中度至重度的 MR	Ⅱa
3. 患者的症状为 NYHA 功能分级Ⅲ～Ⅳ，中度或重度 MS（二尖瓣面积≤1.5 cm²）*，非柔韧的钙化瓣膜，无左心房血栓或中度至重度的 MR，手术风险高	Ⅱa
4. 患者无症状，中度或重度 MS（二尖瓣面积≤1.5cm²），瓣膜形态适宜行经皮二尖瓣球囊扩张术，新近发作的房颤，无左心房血栓或中度至重度的 MR	Ⅱb
5. 患者的症状为 NYHA 功能分级Ⅲ～Ⅳ，中度或重度 MS（二尖瓣面积≤1.5 cm²）*，非柔韧的钙化瓣膜，手术风险低	Ⅱb
6. 轻度 MS 的患者	Ⅲ

*委员会承认，二尖瓣面积和平均过二尖瓣压差的测量可能会发生变化，也应考虑休息或活动时的肺动脉楔嵌压和肺动脉收缩压。NYHA：纽约心脏协会；MS：二尖瓣狭窄；MR：二尖瓣反流。摘自：ACC/AHA Guidelines

表 67-8　二尖瓣狭窄行二尖瓣修补术的建议

指征	分级
1. 患者的症状为 NYHA 功能分级Ⅲ～Ⅳ，中度或重度 MS（二尖瓣面积≤1.5 cm^2）*，瓣膜形态不适宜行经皮二尖瓣球囊扩张术，适宜行修补术	Ⅰ
2. 患者的症状为 NYHA 功能分级Ⅲ～Ⅳ，中度或重度 MS（二尖瓣面积≤1.5 cm^2）*，瓣膜形态适宜行修补术，尽管予抗凝治疗，仍存在左心房血栓	Ⅰ
3. 患者的症状为 NYHA 功能分级Ⅲ～Ⅳ，中度或重度 MS（二尖瓣面积≤1.5 cm^2）*，非柔韧的钙化瓣膜，决定行修补术或置换术	Ⅰ
4. 患者的症状为 NYHA 功能分级Ⅰ，中度或重度 MS（二尖瓣面积≤1.5 cm^2）*，瓣膜形态适宜行修补术，予足够的抗凝治疗下，曾经复发或有栓塞事件	Ⅱb
5. 患者的症状为 NYHA 功能分级Ⅰ～Ⅳ伴轻度 MS	Ⅲ

*委员会承认，二尖瓣面积和平均过二尖瓣压差的测量可能会发生变化，也应考虑休息或活动时的肺动脉楔嵌压和肺动脉收缩压。NYHA：纽约心脏协会；MS：二尖瓣反流。摘自：ACC/AHA Guidelines

表 67-9　二尖瓣狭窄行二尖瓣置换术的建议

指征	分级
1. 患者的症状为 NYHA 功能分级Ⅲ～Ⅳ，中度或重度 MS（二尖瓣面积≤1.5 cm^2）*，不考虑行经皮球囊扩张术或二尖瓣修补术	Ⅰ
2. 患者的症状为 NYHA 功能分级Ⅰ～Ⅱ，重度 MS（二尖瓣面积≤1cm^2）*，重度肺动脉高压[肺动脉收缩压＞8.0～10.7kPa(60～80mmHg)]，不考虑行经皮球囊扩张术或二尖瓣修补术	Ⅱa

*委员会承认，二尖瓣面积和平均过二尖瓣压差的测量可能会发生变化，也应考虑休息或活动时的肺动脉 wedge 楔嵌压和肺动脉收缩压。NYHA：纽约心脏协会；MS：二尖瓣狭窄。摘自：ACC/AHA Guidelines

二、二尖瓣反流

(一)正常二尖瓣的结构和功能

二尖瓣是一个复杂的结构，由 4 部分组成。

1. 二尖瓣环的结构是不对称的，固定的部分（相当于前叶）与主动脉瓣环共用，运动的部分（相当于后叶）代表了大多数的瓣环周围组织。

2. 两个瓣叶是不对称的，与后叶相比，前叶的组织较长，但面积只占瓣环周围组织的小部分。

3. 腱索分别与乳头肌的接合部和两个瓣叶的邻边相连，保证两瓣叶闭合的位置。

两个乳头肌和相邻的室壁附着于二尖瓣器至 LV 之间。以下两方面可保证收缩期二尖瓣的正常活动，首先，两个瓣叶间大面积的闭合，因高摩擦力而对抗瓣叶的异常运动；其次，前叶平行于血流方向保证了收缩期的位置。

(二)二尖瓣反流(mitral regurgitation，MR)

在西方国家，慢性二尖瓣反流最常见的原因，是缺血性心脏病和瓣膜黏液样退变，导致瓣膜脱垂、腱索断裂或部分连枷样改变。慢性重度退变性 MR 和心力衰竭症状及(或)LV 功能不全的患者，无疑需行二尖瓣修补术或置换术。但是，对于无症状，尤其是 LV 功能正常的患者的手术指征仍有争议，特别是根据瓣膜本身存在的结构和生化异常显示的资料，提出了有关瓣膜修补的耐用性和寿命的问题。另外，始终不能确定，血管舒张治疗，是否能否避免或延缓慢性 MR 无症状患者的手术时间。如何确定最佳手术时机，以避免患者的 LV 功能不全转变到不可逆转的阶段是复杂而有争议的问题。

(三)病因和机制

如果瓣膜本身存在病变，MR 常常是器质性的。如果瓣膜结构正常，反流是由瓣膜以外的异

常所致，如LV腔形态改变和(或)二尖瓣环扩张，影响到收缩期二尖瓣的正常闭合，则为功能性MR(表67-10)。缺血性MR可以是器质性的(乳头肌断裂或缺血)和(或)是功能性的(LV腔扩张)。非缺血性MR可以是器质性的(如风湿病)或功能性的(如扩张型心肌病)。

表67-10　二尖瓣反流:机制

病因	机制	超声心动图表现
风湿病	挛缩	腱索/瓣叶增厚
红斑狼疮	增厚	正常或运动受限
抗心磷脂综合征		
良性肿瘤		
麦角碱损害		
放射后		
退行性改变	瓣叶脱垂	瓣叶脱垂/连枷样
Marfan综合征	腱索断裂	冗长的组织
Ehlers-Danlos综合征	腱索断裂	
外伤性MR		
缺血(梗死)	乳头肌断裂	连枷样瓣叶
心肌疾病	瓣环扩张	瓣叶正常
缺血(慢性)	前叶收缩	瓣叶活动减低
心肌病		
浸润性疾病	瓣叶增厚	瓣叶增厚
嗜酸细胞增多症	闭合不良	活动减低
心内膜纤维化		
心内膜炎	破坏性损害连枷样瓣叶	穿孔
先天性	瓣裂	瓣裂
	瓣膜移位	三尖瓣

(四)风湿病

单纯性风湿性MR罕见，多数情况下，与狭窄和接合部融合合并存在(图67-7，插图89)。需手术矫正的重度风湿性MR在发展中国家常见，发达国家罕见。基本的病变，是瓣叶和腱索纤维回缩，导致瓣叶闭合不良。继发性二尖瓣环扩张更减少了瓣叶间的收缩。腱索延长或断裂少见。

(五)退行性二尖瓣反流

二尖瓣环钙化在尸体解剖中常见，尤其在老年人，合并高血压、主动脉瓣狭窄和糖尿病加速了钙化的进程。结缔组织疾病，如Marfan和Hurler综合征也与之有关(图67-8，插图90)。常常没有功能性的后果；但是，它可能是导致重度MR的因素，并且在一些严重的病例中，引起的血流梗阻，需手术处理。

退行性MR常合并瓣膜脱垂。瓣膜脱垂是因为腱索支撑不适当(延长或断裂)及瓣膜组织冗长，导致瓣叶异常运动，收缩期进入LA。在西方国家，二尖瓣脱垂是需行手术的重度MR最常见的原因。二尖瓣脱垂的病理基础是黏液样退变，其特征是冗长的、松软的瓣叶合并进行性的MR。心脏瓣膜有一个复杂的、分层的结构，含高度专业化的功能调节细胞和细胞外基质(extracellular matrix，ECM)。与其他组织一样，瓣膜细胞外基质的更新依赖于合成与降解之间的动态平衡。大多数组织，细胞外基质的降解，通过细胞外间质蛋白质水解酵素(matrix metalloproteinases，MMPs)和其他蛋白酶类完成，尤其是炎细胞内。黏液样瓣膜增厚明显，层次结构高度异常，由细胞外基质组成。尤其，黏液样瓣叶的间质细胞具有激活的成肌纤维细胞的特征，表达了升高的蛋白质水解酵素和其他蛋白水解酶及细胞因子的水平，在海绵体中数量明显增加。二尖瓣叶内的高溶解蛋白的活性和细胞激活是否有因果关系或

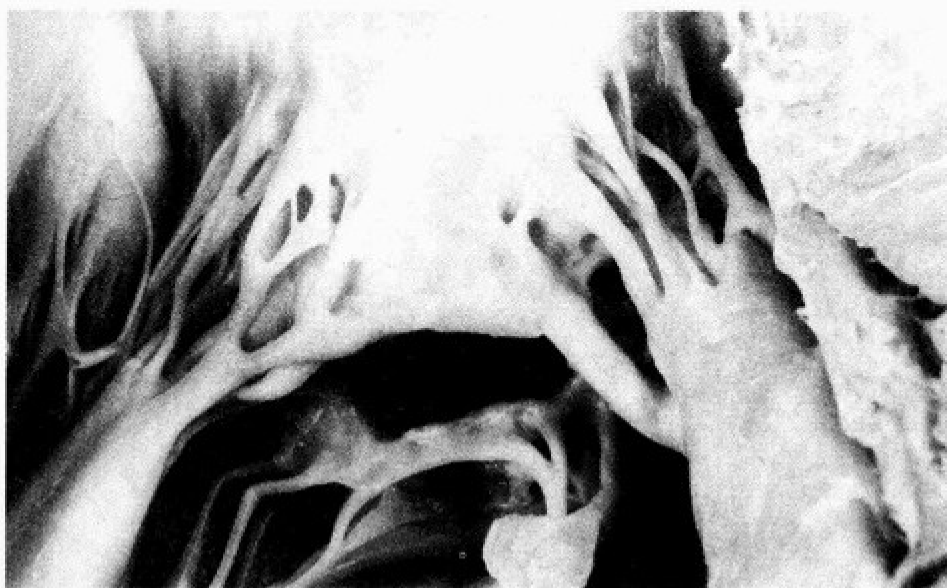


图 67-7　风湿性二尖瓣反流(与狭窄和接合部融合合并存在)

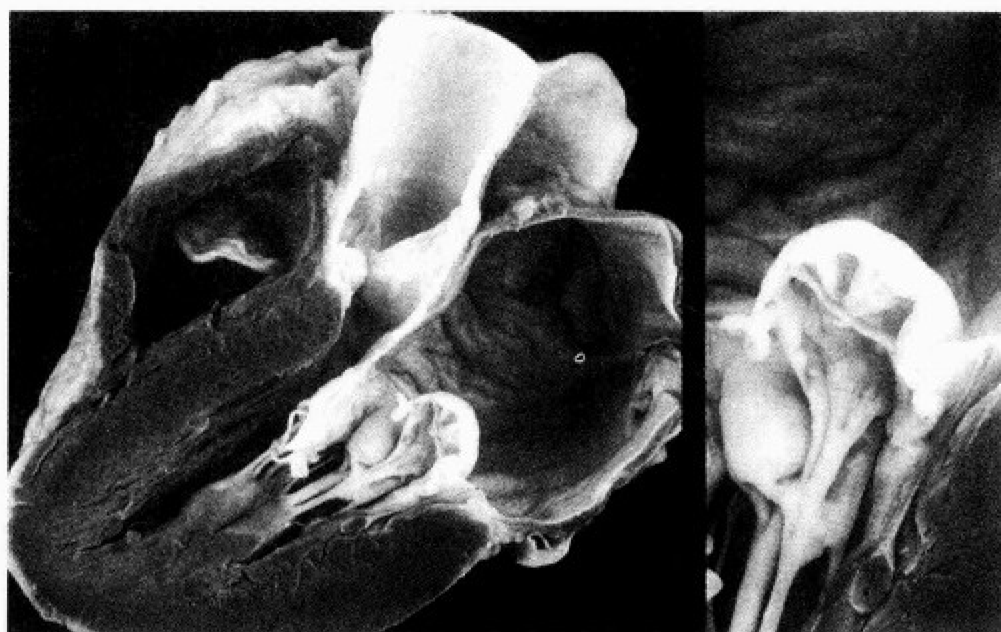


图 67-8　退行性二尖瓣反流

反流及异常的机械应力诱导基质重构是一种反应机制尚有待确定。然而,这可以解释那些没有症状或有轻度症状,由二尖瓣脱垂所致的重度 MR 但心室功能正常的患者,可预期这些患者进展到有手术指征的每年进展率为 10.3%。

黏液样瓣叶和腱索的机械性能,根据患者的表现而不同,黏液样瓣叶伸展性更大,强度为正常瓣组织的一半,提示异常的压力是通过扩张的瓣叶进一步拉伸与瓣膜退变内在的弱点协同作用产生的,可能发生于瓣膜修复后。尤其,黏液样腱索不能承受正常腱索一半的负荷。这也许可以解释为什么腱断裂是黏液样二尖瓣修复术的主要指征。这些发现也提示,应谨慎保留腱索,因为黏液样腱索的结构强度是明显异常的。然而,修复 7 年后,显著反流的发生率较低(29%),临床结果良好,修复后再次手术率低(10 年,93%～96%不需要手术)。可是,一项研究报告显示,242 名因退行性瓣膜反流接受二尖瓣修补术的患者,1 个月无明显 MR(>1/4) 的为 94.3%± 1.6%,5 年时为 58.6%± 4.9%,7 年时为 27.2%± 8.65%。无严重二尖瓣反流者(>2/4)1 个月时为 98.3%±0.9%,5 年为 82.8%±3.8%、7 年为 71.1%±7.4%。这并不奇怪,因为基因证据表明,黏液样改变不是完全获得的,基因决定因子对这些瓣膜永久的细胞变化至少起了一定的作用。因此,资料显示,对于退行性二尖瓣疾病,行二尖瓣重建术疗效的持续性并

不是一成不变的，这在无症状患者早期行二尖瓣修补术时应该考虑到。

（六）感染性心内膜炎

感染性心内膜炎引起重度 MR 的病例占5%，赘生物可导致瓣叶间轻度 MR。重度感染性心内膜炎的 MR 多与腱索断裂有关，较少见于二尖瓣组织边缘结构的破坏或穿孔（图 67-9，插图 91）。

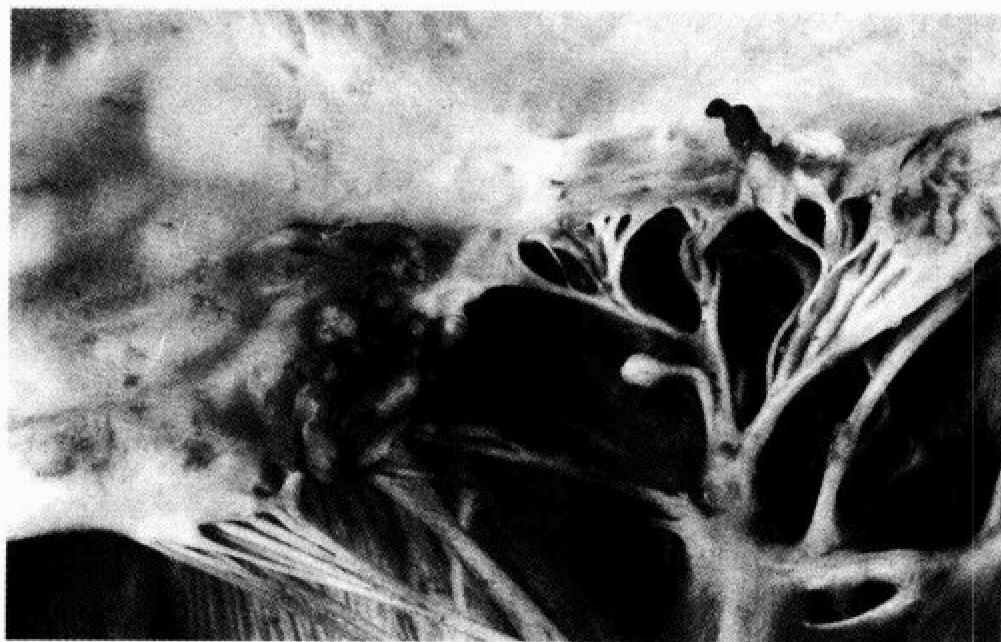


图 67-9　由心内膜炎导致严重二尖瓣反流的解剖病例

可见二尖瓣前瓣叶上的赘生物及腱索断裂。Courtesy of WD Edwards

（七）缺血和功能性二尖瓣反流

缺血和功能性 MR 是继发于缺血、瘢痕、动脉瘤、心肌病或心肌炎，导致的 LV 壁功能不全所致，发生二尖瓣反流的共同机制是自身正常的瓣叶闭合的不完全。然而，LV 局部变形较收缩功能更易引起 MR。应用实时三维超声心动图，对有 MR 的人群的研究证明，从二尖瓣中部至侧缘的 MV 变形的模式导致的不对称的二尖瓣反流是缺血性，而由心肌病所致的非缺血性 MR 是对称的。这项研究结果，支持了单侧乳头肌移位（LV 局部功能不全）与双侧乳头肌移位（LV 整体功能不全）有关的 MV 几何形态不同的假设，因为每个乳头肌支配的腱索仅为两个瓣叶同侧的一半。这些类型的 MR 常对血管扩张药或心肌缺血的改善有反应。乳头肌断裂所致的 MR，因为连枷样瓣叶，80%的病例为后内侧乳头肌，最常与邻近的室壁梗死有关。心脏破裂和缺血性 MR 最少见。完全性的破裂如果不手术，可迅速致命，部分或单个乳头肌的破裂往往允许紧急手术（图 67-10，插图 92）。

（八）二尖瓣反流的其他原因

临床有意义的 MR 可见于：①结缔组织疾病，Marfan 综合征，Ehlers-Danlos 综合征，pseudoxanthum elasticum，成骨不全征，Hurler 病，系统性红斑狼疮和抗心磷脂抗体综合征；②穿透性或非穿透性心脏创伤；③心肌病-肥厚型心肌病，淀粉样变性或肉状瘤病；④因嗜酸性粒细胞增多综合征、心内膜弹力纤维增生症、类癌瘤、麦角中毒、放射中毒、食物或药物中毒所致的心内损伤；⑤先天性损害，如单纯性或合并永存房室通道的二尖瓣裂，有或无左房室瓣 Ebstein 畸形的矫正错位；⑥心脏肿瘤。

（九）二尖瓣反流的血流动力学

二尖瓣叶闭合异常，产生收缩期反流。LV 和 LA 间的收缩期压力阶差是血流反流的驱动力，导致产生反流容积。反流量代表 LV 总射血一定的百分比，可用反流分数表示。该反流量在收缩期进入 LA，舒张期再进入 LV，产生容量负荷过重，因射入 LA 的容量负荷过重的低压形式的诱导，产生独特的血流动力学压力。中度 MR 的反流分数为 30%～50%，重度 MR 的反流分数



图 67-10 后乳头肌断裂的解剖病例

瓣膜组织是正常的。引自:Courtesy of WD Edwards

为>50%。

决定二尖瓣反流量的因素见文中的方程式。基于 Torricelli 原理，这个方程式显示，通过瓣口的血流因跨瓣口压力阶差的平方根的不同而异。

$$MRV = MROA \cdot C \cdot T_s \cdot \sqrt{LVP - LAP}$$

式中，MRV：二尖瓣反流容积，MROA：二尖瓣反流口面积，C：常数，Ts：收缩期持续时间，LVP＝LV 平均收缩压，LAP＝LA 左心房收缩压。许多有 MR 患者的反流面积是随 LV 几何形态的不同而动态变化的。通过瓣膜的收缩期压力阶差也可有很大的不同。这两个反流容积的决定因素，是对有 MR 患者治疗的主要治疗目标。

LV 和 LA 间的压力阶差在二尖瓣关闭时产生(与 S_1 同时发生)，持续到主动脉瓣关闭之后(S_2)二尖瓣开放。因此，反流的孔径决定了反流的时间，最常见于全收缩期。资料显示，反流流量和孔口面积已明显表现出在整个收缩期、根据二尖瓣关闭不全的基本机制而有不同形态特征。扩张型心肌病的功能性反流，收缩期的反流口面积不断下降，二尖瓣脱垂 MR 的反流口面积在收缩早期较小，收缩中期明显增大，左心室舒张时轻度减低。风湿性 MR，反流口的面积在收缩期的大部分基本固定。

不同原因的 MR，其收缩期反流口面积的动态变化各不相同，这可能有助于对慢性 MR 治疗的不同反应的解释。已有资料显示，应用血管扩张药治疗慢性 MR，可降低 LV 壁的张力，因此可延缓或避免 MR 患者行瓣膜置换。然而，没有关于慢性 MR 患者应用标准的血管扩张药或肾素-血管紧张素系统阻滞药的数据，但依据 MR 的病因可以有所不同。应用血管紧张素转化酶(ACE)抑制药，观察乳头肌功能不全或扩张型心肌病患者的疗效，因降低了后负荷，所以，减小了 LV 的大小和反流口面积。相反，对风湿性心脏病或二尖瓣环钙化引起的结构性瓣膜病变，因其不能增加相对“固定”的二尖瓣反流口的面积，ACE 抑制药对减小 LV 的容积无效。同样，ACE 抑制药对二尖瓣脱垂无效，因为前负荷或后负荷的降低可增加脱垂的程度，加重 MR。

(十)反流的程度和后果

容量负荷的程度依赖于三个因素，反流口的面积、反流的压力阶差和反流的持续时间。与 AR 相比，MR 尽管常有较大的反流压力阶差和孔径，在心动周期中的持续时间较短，MR 者容量负荷过重常常较轻。然而，另一个重要的因素与 MR 独特的负荷条件有关，在收缩早期和晚期，LV 有内在的卸压功能，将血液射入低压的 LA，而在 AR，过多的容量射入高压的主动脉。有趣的是，在压力超负荷 6h 后，肌球蛋白重链的合成增加，但犬 MR 6h 后却无改变。总之，血流动力学在 AR 与 MR 患者之间是有内在的差异的，与 AR 相比，MR 患者的容量负荷过重的血流动力

学反映较低的 LV 重量和重量-容积比例。

通常，LAV 波和压力的高度主要决定于左心房的顺应性。急性 MR，LA 顺应性较慢性的低，MR 导致 LA 压力明显升高。反之，心房 V 波降低了房室压力阶差，因此任何有效的反流孔径，都有限制反流量的趋势。当 MR 为慢性时，LA 扩张，V 波变小，不能限制反流量；重度 MR 患者休息时，LA 压甚至可以正常。然而，一项研究表明，缺血和非缺血性心力衰竭（LV 射血分数＜25%）伴轻、中度 MR 的患者，在运动诱导下，MR 加重的程度与 VO_{2max} 和肺毛细血管楔嵌压的增高、舒张末期和收缩末期的球形指数及二尖瓣闭合的距离有关。大量的研究证明慢性 MR 的患者，行二尖瓣修补或置换术后，静息时的 RV 射血分数在决定运动能力和发病率及死亡率的重要性。总之，休息时 MR 的慢性肺充血对 RV 功能的影响可能不显箸，但在轻、中度运动时，可能会增加其严重性 。

（十一）左心室功能

1. *对心肌耗氧量的影响*　已证明，与收缩负荷有助于将血液射入低压的 LA 一样，慢性 MR 的容量负荷过重，导致的离心性肥厚，是由于对舒张负荷增加的反应，导致 LV 重量-容积比下降造成的。一项用犬诱导 MR 的实验证实，因射入低压的 LA 导致的缩短的机械促进作用，容量负荷对心肌耗氧量只有很小的初期效果。然而，LV 舒张末容量明显增加，随着时间的增加，超过了 LV 重量的增加，导致与犬单纯性压力负荷过重的结果一致的压力-容量区域增加，提示心肌耗氧量相似。确切地说，犬的慢性 MR 导致 LV 磷酸肌酸与三酸腺苷（ATP）比例降低，与健康者相比，胎儿同工型肌酸激酶的表达明显增加。重度 MR 的患者，LV 磷酸肌酸与 ATP 比例的降低取决于 LV 容积，提示在扩张的 LV，尽管其射血分数"正常"，仍有生物能量的异常。

2. *对舒张功能的影响*　治疗 MR 患者的困难在于，使他们可以多年保持代偿状态而没有充血性心力衰竭的症状。用犬诱导 MR 的实验显示，舒张时间的充盈分数明显升高，最初为 40%，第 4 天达 67%，2～4 周达 76%。与长轴和短轴的相对大小有关的偏心指数证实，随着时间的推移，LV 的进行性球形改变，在舒张早期快速充盈阶段最明显，二尖瓣压力阶差增加近 4 倍。当患者心肌的僵硬度还没有变化时，慢性 MR 即可引起压力-容量曲线向右偏移（图 67-11）。然而，慢性 MR 患者出现 LV 功能不全时，房室腔的僵硬度和压力-容积曲线向心室顺应性减低的方向偏移。

已有不少关于对压力负荷过重反应性纤维化作用的研究。心肌造影显示，尽管心脏肾素-血管紧张素（renin-angiotensin system，RAS）的表达有所增加，容量负荷过重的心脏，ECM 经过不断的重构 ，阻止过多胶原沉积。事实上，与 AR 所致的容量负荷过重相比，主动脉瓣狭窄引起压力负荷过重时，人类心脏产生胶原Ⅰ和Ⅲ的稳态 mRNA 增幅较大。另外，犬的 MR 模型显示，心脏内的 RAS 上升，LV 壁厚度/内径比减低，MMP 活性增加，诱发 MR 后，胶原织物在 2 周内分解，并持续至 5 个月之久。总之，关于较低的 ECM 浓度即可引起 LV 腔扩大及容量负荷过重的顺应性特点的推想仍存在争议。

3. *对收缩功能的影响*　LV 的收缩功能很难测量，尤其在有 MR 的病例中。因为基于评价 LV 功能的收缩末期和射血末期的时间的事件假设几乎是一致的，所以这两个定义常被交替使用。然而，动物和人体研究已明确证实，射血末期为心室容积最小的时期，存在 MR 时，LV 收缩末期时间缩短，LA 低阻抗射血的射血末期（最小容积）时间不变，所以，射血末期和收缩末期是分离的（图 67-12）。因此，负荷依赖性的射血或时间的缩短，提示如 LV 射血分数（EF）和径向缩短的速度的功能是正常的，或因 MR 而掩盖了明显的心肌功能不全。为此，在 MR 的患者，LV 射血分数为 60%时，被认为是选择二尖瓣手术时机的下限。

射血分数依赖于前负荷和后负荷。测定射血分数和对应的后负荷提供比单独的射血分数更好的收缩功能的指标。作为替代射血分数，收缩末期容积或内径相对独立于前负荷，与后负荷呈线性改变。其斜率描述了收缩末期压力-张力和容积-内径的关系及收缩弹性。用犬做实验产生的 MR，3 个月后，导致 LV 收缩弹性下降，单个心肌细胞缩短率减低，但 LV 射血分数增大。一项对慢性MR患者LV腔弹性的分析，支持了一些长

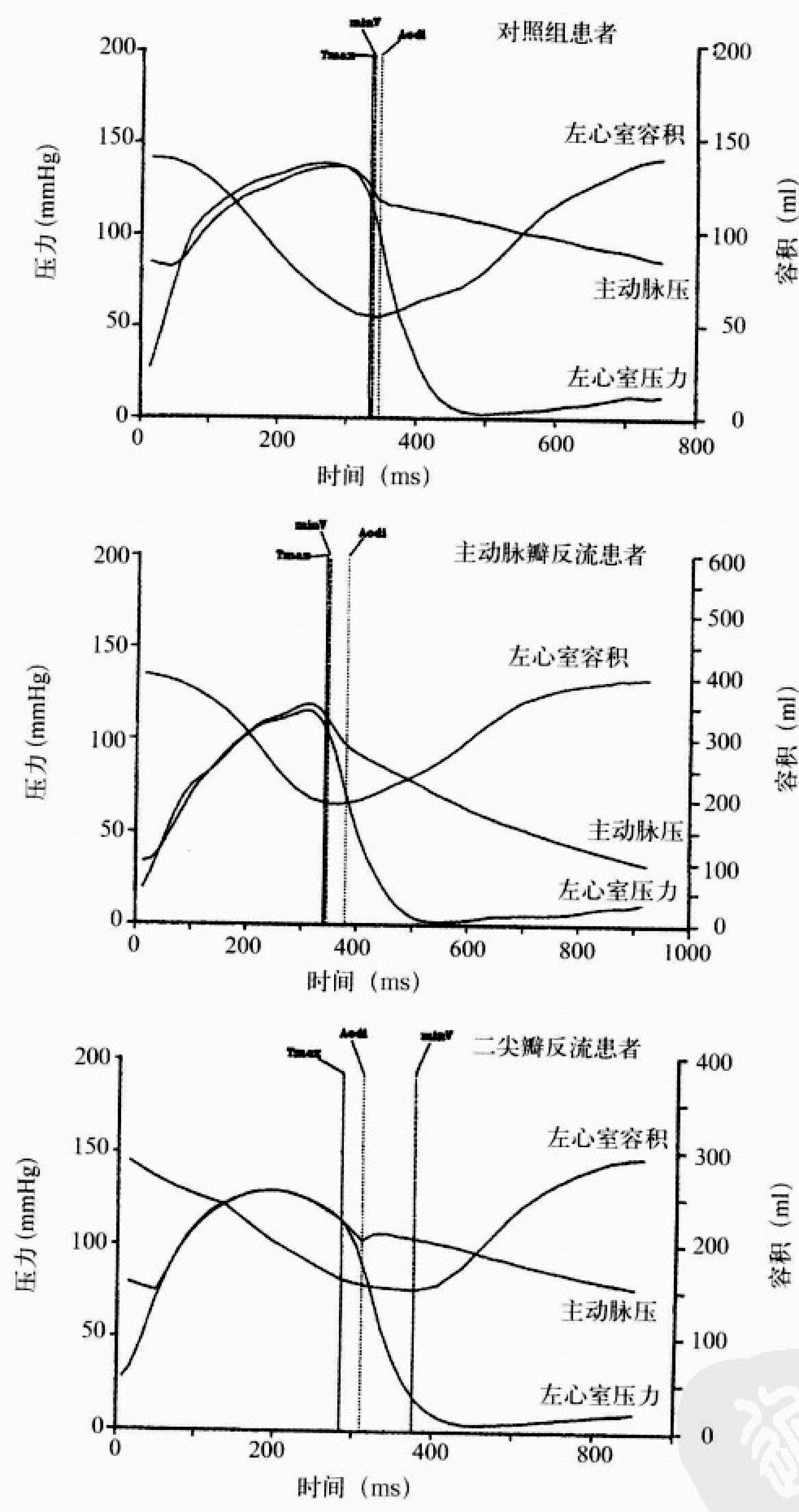


图 67-11　左心室压力-容量关系示意图

一个患者为主动脉瓣反流，一个患者为二尖瓣反流

期 MR 的患者收缩功能受损，但 LV 射血分数正常的概念。然而，因为它需要有创性地进行力学监护，并通过调节血压来改变负荷状态，所以，该方法学用于患者有潜在的危险性。

可通过收缩末压力或收缩末室壁张力估测后负荷。然而，因室壁张力可说明心室的几何形态，是估测后负荷的较好的指标，这对于有 MR 的球形扩张的心脏尤其重要。对于某一收缩末期的室

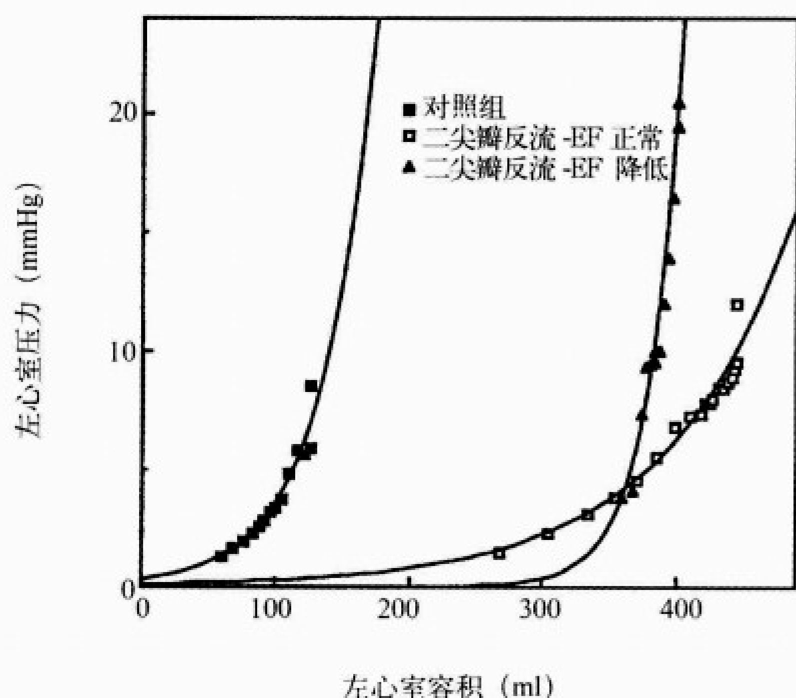


图 67-12 显示正常人压力-容量的关系及两名患者的压力-容量曲线

其中一例患者左心室射血分数(LVEF)正常，另一例患者左心室射血分数降低

壁张力，收缩末期容积相对较高，提示某一后负荷下，心室缩短率相对较小，因此，抑制了心肌的收缩。重度 MR 患者，手术时，其收缩末期张力与收缩末期的容积之比与行瓣膜置换术的预后良好与否无关。5 名患者中，4 名死亡，1 名术后没有改善。用单个比例指标来评价收缩功能有很大的局限性。因此，评价 MR 时，除了 LV 收缩末期内径、容积和 LV 射血分数外，应补充室壁张力的测定与生理和预后的资料。

(十二)神经激素的激活

因为 Starling 储备力(前负荷)作为早期代偿机制，可表现为一个重要的代偿机制，所以，在 MR 的病程中，肾上腺素神经系统为超负荷的心脏提供了正性肌力的支持。的确，慢性 MR 患者，去甲肾上腺素的释放率(交感神经活性指数)与收缩末期内径的增加及 LV 功能的减退呈正相关。其他的研究也证明，LV 心肌 β 肾上腺素能受体的密度与 LV 功能不全症状的严重程度有关。正如本章所见，证实犬实验模型诱导的 MR 与人类有许多相似之处。该模型已被证明，依赖肾上腺素支持，是对 LV 腔和单个心肌细胞内源性收缩减低的代偿。然而，局部儿茶酚胺的不断上升，致使蛋白合成和成人单个心肌细胞存活率的减少。有趣的是，应用 β 肾上腺素阻滞药治疗犬 MR，可改善 LV 腔重构和 ECM 保存，同样，可改善单个心肌细胞的收缩功能，并增加心肌细胞内收缩元素的数量。

肿瘤坏死因子-α(TNF-α)是一种促炎细胞因子，可刺激 MMPs，在心肌牵拉反应时增加。充血性心力衰竭、主动脉瓣狭窄和 MR 患者，其血浆 TNF-α 升高。此外，慢性 MR 患者，其心肌和血浆中，TNF-α 表达的增加与 LV 扩张的程度有关。而且，MV 修补术对 LV 容量负荷过重状态的纠正，可导致、TNF-α 表达和 LV 重构的逆转。总之，这些发现提示，慢性 MR 患者，在炎症介导的导致 LV 进行性扩张的 ECM 改变中，TNF-α 可能起着重要的作用。

(十三)临床症状

无症状的患者，最初的 MR 诊断常基于发现收缩期杂音。然而，MR 症状的性质和严重程度与肺动脉高压、冠状动脉疾病、房颤和相关的瓣膜病变有关。最常见的症状，是活动时疲劳和轻度呼吸困难，可迅速发展为休息时也有此症状。服用利尿药，并限制体力活动可防止更严重的症状。病程发展的后期，可出现活动时严重的呼吸困难或更少见的，如夜间阵发性呼吸困难、肺水肿，甚至咯血。新发生的房颤、MR 程度的增加、并发心内膜炎、腱索断裂或 LV 顺应性和功能的改变，均可触发这些严重症状。

急性发作的重度 MR，常因肺水肿或充血性心力衰竭而使症状加剧，但服用利尿药、降低后负荷及增加 LA 顺应性后，症状可逐渐减轻。突然发作的不典型的胸痛及呼吸困难，可能为突发的腱索断裂。初发表现为连枷样 MR 所致的猝死，6 年的发生率为 1%～2.5%，与 LV 收缩功能不全、瓣叶冗长、重度 MR 及相关的条件有关。急性心肌梗死者，乳头肌断裂常有心源性休克或严重肺水肿的急剧性表现。严重的瞬时乳头肌功能不全也可出现肺水肿。

(十四)体格检查

通常血压正常，颈动脉搏动明显。因 LV 扩大触诊可发现心脏向侧面移位、弥散而短暂的心尖搏动。心尖震颤为重度 MR 特征性的表现。RV 扩张时，可见胸骨左缘隆起，与左心房扩大引起的隆起难以鉴别。LA 扩大在胸骨下，位置较

低。S_1包藏在杂音内，通常是正常的，但在风湿性病变时S_1可增强。S_2常常正常，但在LV射血时间明显缩短时，可有异常的分裂。第三心音(S_3)的出现直接与器质性MR患者的反流容量有关。甚至在没有MS时，因舒张期二尖瓣血流增加，常常与舒张早期杂音合并存在。S_1和舒张期杂音声音较低沉，如不在左侧位仔细听诊，则很难发现。呼气时S_1增强，缺血性的功能性MR，S_1更与限制性的LV充盈吻合。心房奔马律(S_4)主要发生在窦性心律时，新发的、缺血性或功能性的MR。收缩中期喀喇音是瓣膜脱垂的标志(见第12章及第13章)。

MR的特点，是收缩期杂音，多为全收缩期，包括第一心音和第二心音。如果将开放拍击音或S_3错误地认为是S_2，杂音可出现在收缩中期。只有从心底部开始，进行仔细的检查，确定第二心音，并逐渐移向心尖，鉴别杂音的性质。杂音为吹风样，但可以粗糙，尤其在瓣膜脱垂时。最响处通常在心尖部，风湿性或前叶脱垂者，杂音可放射至腋下，主要影响前叶。后叶脱垂者，血流方向通常向内侧，杂音向心脏基底部放射。杂音可在背部，颈部闻及，有时可在头颅闻及。杂音放射至心脏基底部的病例，很难与主动脉狭窄或梗阻性心肌病的杂音相鉴别。药物试验显示，杂音在使用亚硝酸戊酯时减低、甲氧胺时增强者，高度提示MR。杂音的强度不在期外收缩后增强，且常与MR的严重程度保持一致，但在心肌梗死时，重度的MR可能完全听不到杂音。持续时间较短的杂音常为轻度MR；二尖瓣脱垂者的杂音可为收缩中期或末期，功能性的MR为收缩早期杂音。

(十五)心电图

MR最常见的特征是房颤，早期发现者为50%～60%，目前需手术矫正的MR约为50%。窦性心律的患者可表现为左心房扩大(图67-13)。LV肥厚很少见，可能合并继发性ST-T异常。RV肥厚不常见。ECG可完全正常，尤其在急性MR，而缺血性MR可有明显的Q波或ST-T改变。

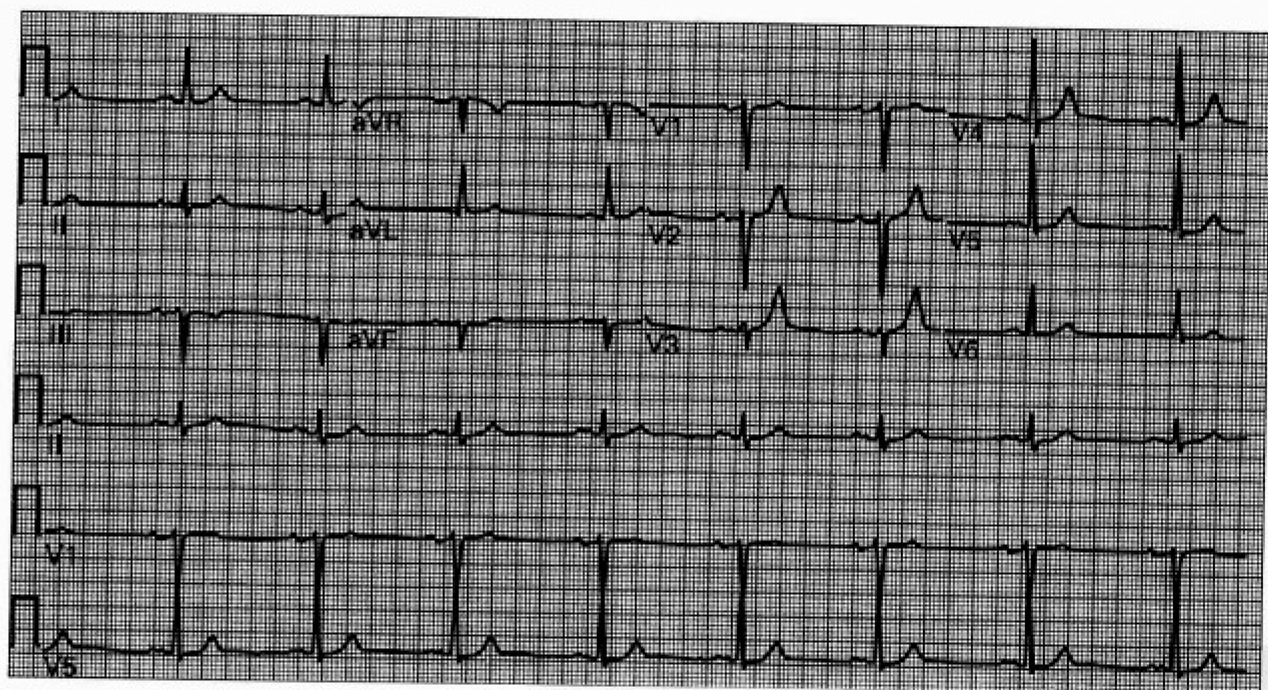


图67-13 重症二尖瓣病人的心电图

P波切迹显示左心房扩大(导联Ⅰ、节律带导联Ⅱ)

(十六)胸部X线片

慢性或缺血性或功能性MR可表现为心脏肥大(图67-14)。常见LA及心耳扩张，但巨大的LA罕见，常见于严重的混合性瓣膜病变。虽然瓣膜钙化很少见，但瓣环的钙化时常发生，表现为后叶之后的C形密度增高影。LA压力多为正常，甚至在重度MR，很少有肺动脉高压或肺水肿的征象。

(十七)多普勒超声心动图

MR多普勒超声心动图特征性的表现，为收缩期LA内的高速反流束。根据检测到的至瓣膜反流的距离，可判断反流的严重程度(见第15

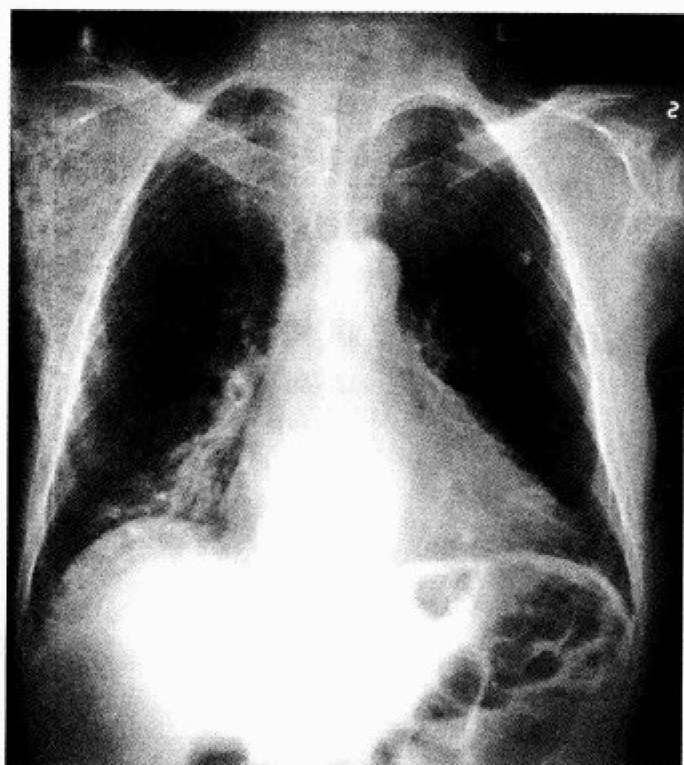


图 67-14　一名重症二尖瓣反流病人胸部 X 线片
注意心脏的左心房和心耳扩大

章)。多数中心结合彩色血流、连续及脉冲多普勒成像,将反流分为轻度、中度和重度。二尖瓣反流束面积>8 cm^2提示重度 MR。然而,在一些情况下,反流面积明显受 MR 原因的影响,产生偏心反流束,限制了该方法的精确度。射流紧缩区(vena contracta)是彩色多普勒血流反流束最窄处的切面面积,该面积是另外一种判定 MR 严重程度的方法。虽然多普勒超声心动图可提供几种定量分析反流的方法,但没有一个能预报临床结果。

(十八)超声心动图

超声心动图最重要的作用,是定量测量 LV 舒张末期和收缩末期内径、室壁厚度、射血分数和短轴缩短率。M 型及二维超声心动图可测量 LA 的内径和容积,衡量 LA 的大小。然而,心肌功能不全者即使 LV 射血分数正常,也可导致术后的 LV 功能不全,甚至术前没有任何临床症状。为此,临床对疾病的处理,需要定期的影像学研究,检测其变化,尤其是收缩末期内径的改变。当 LV 射血分数<60%、LV 收缩末期内径>45 mm 时,应考虑手术治疗。一项研究证明,术前有轻微的 LV 功能不全的患者,术前运动超声心动图的 LV 射血分数和 LV 收缩末期容积,是预测术后 LV 功能不全最佳 的方法。该评价可检测出运动收缩储备受限的潜在的 LV 功能不全。

对瓣叶的评价是超声心动图检查一个重要的部分。风湿性 MR 的特点是,瓣叶和腱索增厚,后叶运动减弱,如果合并结合部融合,前叶可以隆起。退行性 MR,长轴可见瓣叶脱垂,超出瓣环(图 67-15)。瓣叶广泛增厚,超声瓣环回声增强的程度与其钙化的程度是一致的。连枷样部分可见完全性的外翻,伴或不伴腱索断裂的小的浮动性回声(图 67-16)。



图 67-15　超声心动图的胸骨旁长轴切面显示双叶二尖瓣脱垂

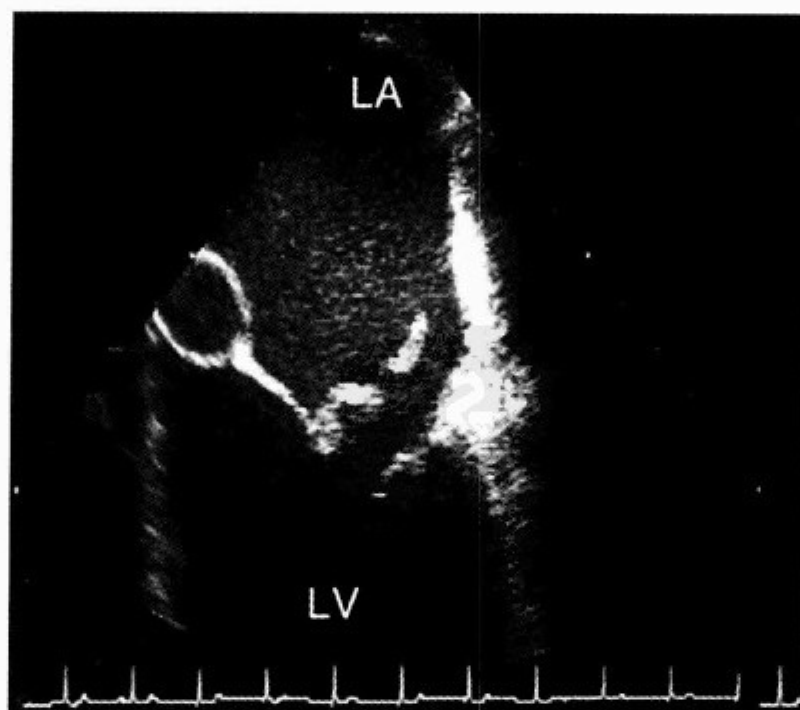


图 67-16　食管超声心动图(水平面)见前叶连枷,在前叶的尖端可见腱索断裂

缺血性或功能性 MR，可见非特异性瓣环扩张及瓣环下降减弱。缺血性心脏病的特点，可有局部室壁运动异常，瓣叶组织正常，前叶主要因腱索牵拉异常，导致二尖瓣隆起，减少了两个瓣叶闭合的面积，产生中心性 MR。合并乳头肌断裂者，MR 是由连枷样瓣叶所致。诊断是基于小块肌肉附着在腱索，并随心动周期自由地浮动。

与经胸超声心动图相比，食管超声心动图的图像更为清晰。然而，只有当经胸的信息不理想或不完全，及对行瓣膜修补者，判断是否存在心内膜炎或其他有关的并发症时，其价值才明显增加。它也广泛应用于负荷状态下及手术过程开始时的记录，术中监测瓣膜修补的结果。

（十九）放射性核素研究

放射性核素血管造影既可用于估测 LV 舒张末期及收缩末期容积，也可测量 RV 和 LV 射血分数。运动诱导的 LV 功能不全的检测，对无症状患者很有帮助。在没有三尖瓣和肺动脉瓣反流的情况下，通过比较 RV 和 LV 的每搏量，可以计算反流分数。

（二十）心导管检查

心导管检查用于评估血流动力学状况，MR 的严重程度、LV 功能及冠状动脉的解剖。与慢性 MR 相比，急性 MR 者更常出现肺动脉楔嵌压宽大的 V 波，但这也可见于其他一些疾病，如室间隔缺损或不伴 MR 的因左心房顺应性减低的心力衰竭（图 67-17）。选择性 LV 血管造影，为临床判断 MR 的严重程度、LA 和肺静脉混合程度的质量分级，提供有用的依据。通过比较血管造影的每搏量及前向每搏量，根据 Fick 法计算，定量 MR 的反流容积和反流分数。定量血管造影可评估 LV 功能。高保真压力记录，可提供有关 MR 患者 LV 弹性和 LV 腔僵硬度的重要信息。经常能发现阻塞性冠状动脉粥样硬化，甚至在没有心绞痛的患者，因此，年龄超过 40～50 岁的患者，冠状动脉造影应作为常规检查。

（二十一）自然史

原发性 MR 患者，可有数年没有任何症状。一项对 300 名有 MR 患者的前瞻性研究显示，症状的发生率每年为 2%～4%。临床有明显 MR 症状的非手术患者，远期存活率 10 年时高达 60%，5 年时低至 30%。在连枷样二尖瓣反流的患者，10 年的存活率为 57%，猝死的发生率每年为 1.8%，有症状或射血分数减低患者的发生率较高，尽管没有这些危险因素，其发生率每年为 0.8%。

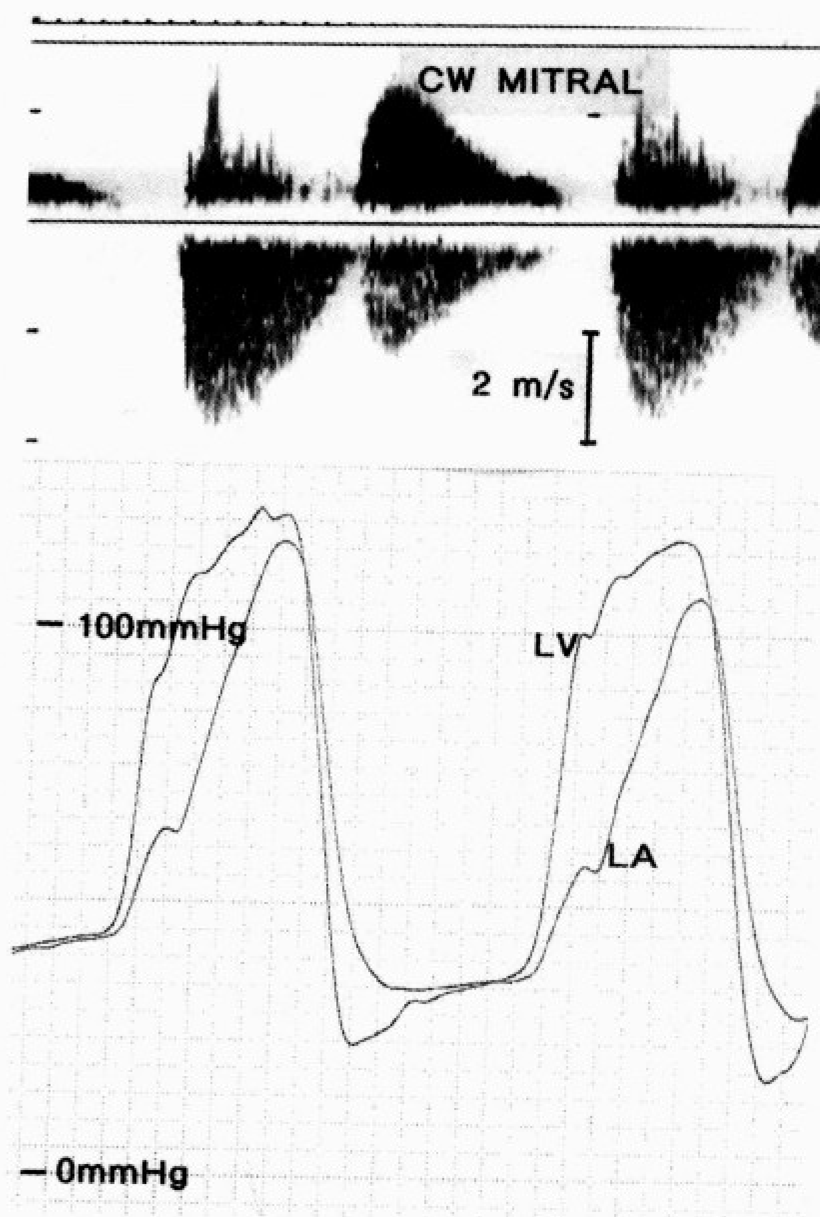


图 67-17　重症二尖瓣反流患者的左心室和左心房的压力和连续波多普勒（CW）的同步记录

可见左心房压力的大波，及连续波多普勒记录到的二尖瓣反流三角形状的喷射波。引自：Courtesy of Rick Nishimura，Mayo Clinic

重度 MR 患者的死亡率也是很高的。最初没有症状的患者，大约每年有 10% 发展为有症状，并可因房颤而加快发展的速度。诊断为连枷样二尖瓣的患者，10 年后发生心力衰竭者为 63%，最初为窦性心律的患者，有 30% 发展为持续性房颤（图 67-18）。也是在 10 年，90% 的患者死亡或行手术治疗，证实了这些患者行手术治疗几乎是不可避免的（图 67-19）。

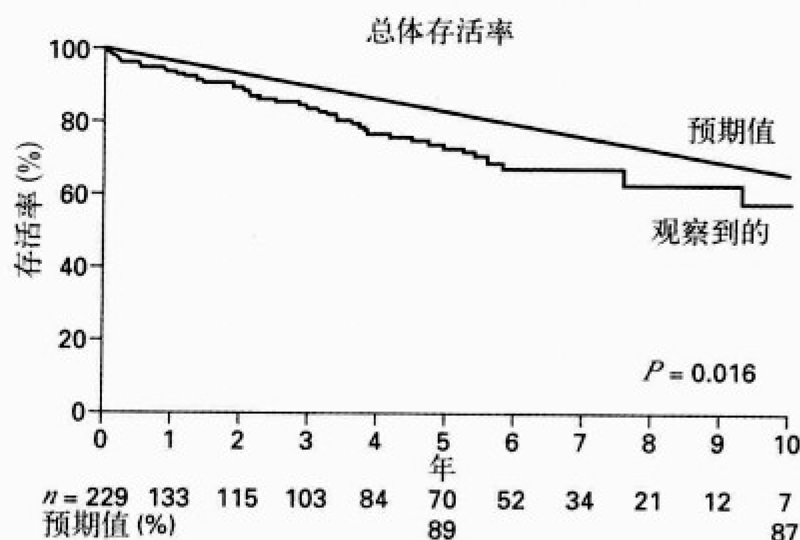


图 67-18 诊断为连枷样二尖瓣反流患者药物治疗的存活率。与预期的生存率比较其死亡率增高

引自：Reprinted by permission of the New England Journal of Medicine from Ling H, Enriquez-Sarano M, Seward J, et al. Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflets. N Engl J Med. 1996, 335: 1417-1423. Copyright 1996, Massachusetts Medical Society

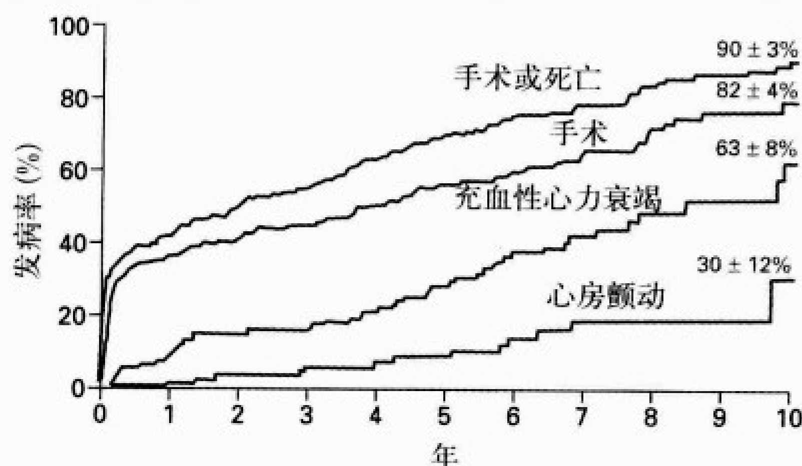


图 67-19 诊断为连枷样二尖瓣反流患者药物治疗 10 年后充血性心力衰竭，心房颤动的发病率

引自：Reprinted by permission of the New England Journal of Medicine from Ling H, Enriquez-Sarano M, Seward J, et al. Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflets. N Engl J Med. 1996, 335: 1417-1423. Copyright 1996, Massachusetts Medical Society

（二十二）处理

1. *内科治疗* 有 MR 的患者，进行适当的预防性治疗，防止感染性心内膜炎是十分必要的。年轻的风湿性 MR 患者，应预防风湿热。房颤患者，使用地高辛和（或）β 受体阻滞药。重度 MR 或 LA 扩大的患者，行心脏复律后，仅靠药物治疗，通常是不可能长期保持窦性心律的。然而，短期房颤患者，手术后有可能转为窦性心律。房颤患者应服用抗凝血药。

虽然急性 MR 和扩张型心肌病的患者，使用血管扩张药，可很好地增加前向搏出量，降低 LV 充盈压，但原发性二尖瓣病变患者的血流动力学的作用不太清楚。最新研究报道，关于使用长效 ACE 抑制药，治疗不同原因造成的 MR，其结果有所冲突。协调这些临床研究，来自两个独立的实验室的报告证实，RAS 阻滞药不能改善犬 MR 模型的 LV 功能和重构。犬 MR 模型的特点，是没有纤维变性、MMPs 激活并被精细的胶原编排分解。因为 RAS 阻滞药是抗纤维变性的，它可促进该过程，导致精细的胶原编排的丢失，破坏 ECM 的结构支持，ECM 对维持正常的 LV 腔几何形态及从单个心肌细胞向 LV 腔转移的动力，是十分必要的。应用 β_1 肾上腺素能阻滞药治疗 MR 犬，可改善 LV 腔重构和 ECM 的保存，改善单个心肌细胞的收缩功能，并增加心肌细胞内收缩元素的数量。从犬 MR 模型的深入了解，加上缺乏确凿的临床治疗的资料，提供了有力的精心设计的 MR 患者应用 Beta-RB 的临床试验，包括了 LV 大小和功能，尤其是临床结果。

2. *外科治疗* 大多数患者是需要手术的，最常见的问题是手术时机的选择，这受 MR 的自然病史及手术矫正 MR 结果的影响。决定结果的因素见表 67-11。现行的美国心血管学院和美国心脏学会手术时机选择的指南提示，当 LV 收缩末期内径≥45 mm（normal＜40mm）、LV 射血分数≤60%（正常 65%，见表 67-12）时，对有重度的

表 67-11 决定结果的因素

非手术患者	手术患者
症状	年龄
肺动脉高压	术前症状
LV 舒张末期容积	冠状动脉病变
$AV-O_2$ 差异	收缩末期内径
射血分数	射血分数
	LA 大小
	瓣膜修补

LV：左心室；LA：左心房

MR的慢性无症状患者，应行手术治疗。射血分数明显减低（＜50％）者，迟发性死亡率高。重度MR、射血分数＜30％或收缩末期内径＞55mm的患者，如果可行瓣膜修补术，应该行手术治疗，尽管该手术的风险很高。扩张型心肌病行瓣膜修补术的争议很大。缺血性心脏病伴MR的患者，再血管化可改善MR，应根据个例的不同情况，考虑行瓣膜修补和（或）瓣环成形术。

表67-12 美国心血管学院和美国心脏学会对非缺血性重度二尖瓣反流的手术指南

Ⅰ级［根据和（或）普遍认为手术是有益及有效的］
·由MR引起的症状（急性或慢性）
·重度MR及轻-中度LV功能不全
一射血分数30％～60％
一收缩末期内径45～55mm
Ⅱa级［矛盾的证据和（或）意见分歧，但全衡证据的轻重/意见倾向于手术干预］
·LV功能正常的无症状患者
一房颤
一肺动脉高压［休息时＞6.7kPa(50mmHg)或活动时＞8.0kPa(60mmHg)］
·无症状患者伴
一射血分数50％～60％
一收缩末期内径45～55mm
·重度左心室收缩功能不全［射血分数＜30％和（或）收缩末期内径＞55 mm］，如果腱索功能很可能保存

MR．二尖瓣反流；LV．左心室

3．手术后结果　二尖瓣修补术的益处是，避免长期使用抗凝药，最重要的是可以保留二尖瓣环和乳头肌间的连续性。二尖瓣环和乳头肌间的连续性有助于维持正常的LV的几何形态和收缩功能。保留瓣环和乳头肌间连续性者，二尖瓣手术后，射血分数保持稳定或有所改善，而其被破坏者的射血分数平均下降10％。二尖瓣修补术的平均死亡率为1％～2％，瓣膜置换术的为5％～10％。年龄及合并冠状动脉病变是成活率的重要指标。近5～10年公布的资料显示，二尖瓣修补术因MR复发而再次手术的比率较低，存活率达80％～90％。然而，退变的MR因瓣膜本身结构的异常及瓣膜修补术的资料显示，退行性二尖瓣病变，其成功的二尖瓣结构重建的持续性不是持续不变的。在无症状患者，早期行瓣膜修补术时应该考虑到该问题，尤其当LV功能性内径在指南的接受观察治疗的范围内时。

除非术前房颤的持续时间很短暂，否则，术后房颤常仍将持续存在。尽管需要抗凝治疗，但这种心律失常额外的风险不大。目前，对于有MR及房颤的患者，现在一些中心提倡用心房并行程序恢复窦性心律和预防复发房颤。二尖瓣置换术后，与其他二尖瓣病变相比，远期血栓栓塞的危险性并无差异。瓣膜修复和置换术发生血栓的风险有差异，但估计的结果不同，瓣膜修补术的风险似乎少些。另外，瓣膜修补术后，如果房颤持续存在，建议永久抗凝治疗；出血的发生率比瓣膜置换术后少见。

参考文献（略）

见本书所附光盘

第68章　二尖瓣脱垂综合征

Robert A. O'Rourke / Steven R. Bailey

（智　光　周　肖　译　杨兴生　校）

一、定义、病因及病程 / 1595
二、病理生理学 / 1596
三、伴发病 / 1597
四、临床表现 / 1597
（一）症状 / 1597
（二）体格检查 / 1597
（三）心电图 / 1599
（四）超声心动图 / 1599
（五）X线胸片 / 1600
（六）心肌灌注显像 / 1600
（七）心导管检查 / 1600
（八）电生理检查 / 1601
五、病程、预后及并发症 / 1601
六、治疗 / 1604

二尖瓣脱垂综合征是最常见的一种心脏瓣膜疾病，人群发病率为0.6%～2.4%，高于主动脉二叶瓣畸形的发病率。二尖瓣脱垂的发病率及并发症的危险性，差异很大，主要受到诊断标准及研究人群不同的影响，如医院病人与社区病人之间的差异，但与种族没有关系。当用当代的同样的标准进行普查时，美国本土印第安人的发病率与全民的发病率相同。二尖瓣脱垂从基因学上为异源的常染色体显性遗传，外显率取决于性别和年龄。找出该常见病的发病相关基因是理解其临床差异性的关键。临床上，二尖瓣脱垂病人可出现二尖瓣一个或两个瓣叶的纤维黏液样变性，导致瓣叶突入左心房(LA)。典型二尖瓣脱垂的诊断，通常在心脏听诊时收缩期可闻及一个或一个以上的喀喇音和(或)收缩中晚期杂音。很多病人仅有心脏听诊的发现而无临床症状。如果检查者听诊有误和(或)二维超声心动图判断错误，易将病人误诊为二尖瓣脱垂。

收缩中期喀喇音最早是在19世纪晚期被描述，当时被认为由心包或心脏外病因所致。而收缩晚期杂音在无任何病史的正常人也可出现，因此，也被认为是心外源性的。

1961年，Reid提出收缩中期喀喇音和收缩晚期杂音是由二尖瓣反流所致。1963年，Barlow等人用左心室造影证实了这个设想，后来，心腔内心音图证实了收缩中期喀喇音和收缩晚期杂音来自二尖瓣。

在过去40年中，来自病理的研究、超声心动图、心室造影的大量新数据已证明，这种常见的综合征，是与左心室收缩时，二尖瓣的一个或两个瓣叶脱垂入左心房相关。

二尖瓣脱垂(也称收缩中期喀啦音和收缩晚期杂音综合征)的发现常常较为困难，因为其临床表现变化极大，同时内科医师的听诊技术越来越退步，而常以非侵入性诊断试验替代物理学检查。但在某些病人，二尖瓣脱垂是不可解释的胸痛及难治性心律失常的重要病因。二尖瓣装置的异常部分是心内膜炎易侵入的部位，一些病人，尤其是60～70岁男性，可由于腱索断裂而引起严重的二尖瓣反流(MR)。

一、定义、病因及病程

二尖瓣脱垂是指二尖瓣一叶或两叶在收缩期脱入左心房，可伴或不伴有反流。临床上，二尖瓣脱垂一般没有或仅有轻度反流，与其他原因引起的MR相比，二尖瓣脱垂引起的MR有独特的临床特征。在美国，二尖瓣脱垂是严重MR和二尖瓣心内膜炎的最常见原因。二尖瓣装置是由二尖瓣环、瓣叶、腱索、乳头肌和支持它们的左心室、左心房、主动脉壁组成的复杂结构物(图68-1)，以上任何一个或多个组成部分的疾病，都可能导致二尖瓣装置功能失常，瓣叶在收缩期左心室压高于左心房压时脱垂入左心房。



图 68-1 二尖瓣黏液样变

A. 开放的二尖瓣可见明显的腱索粘连和瓣叶冗长；B. 二尖瓣关闭的左心房面观可见尖叶扩张，这是二尖瓣黏液样变的特征性病变

二尖瓣装置的复杂性，可以解释当疾病累及其中任何一个或多个组成部分的情况下(如二尖瓣腱索断裂)，都可出现继发性脱垂。但大量证据证明，仅有当特定的病理改变引起二尖瓣瓣叶冗长，于收缩期脱入左心房，并有二尖瓣瓣叶疾病，这才是原发性二尖瓣脱垂(表68-1)。

表 68-1 二尖瓣脱垂的分类

原发性二尖瓣脱垂	风湿性心脏病
家族性	心肌病
非家族性	“连枷样”二尖瓣瓣叶
马方(Manfan)综合征	被误诊为二尖瓣脱垂的正常变异
其他结缔组织疾病	听诊错误
无黏液样增生的二尖瓣脱垂	“超声心动图心脏病”
冠心病	

在原发性二尖瓣脱垂，由于受累瓣叶的粗糙与光滑部分冗长而造成腱索间部位的脱垂(图68-2)，腱索间的脱垂的高度通常超过4mm，而且至少累及前叶的1/2或后叶的2/3。原发性二尖瓣脱垂的镜下基本解剖特点，包括明显的海绵样组织增生，瓣叶房侧(由一层厚的胶原、弹性组织构成的心房侧瓣叶)与纤维组织或瓣叶心室侧(由致密胶原组织层构成，并形成瓣叶的基本构架)之间黏液瘤样连接组织。在原发性二尖瓣脱垂，含酸性黏多糖的海绵样组织呈黏液瘤样增生，导致局部纤维组织紊乱。原发性二尖瓣脱垂的继发改变包括二尖瓣叶表面纤维化，腱索变细和(或)延长，心室的摩擦性病变。二尖瓣-左房夹角常形成纤维素沉积。

原发性二尖瓣脱垂可能为家族性的，表现为常染色体显性遗传，但外显率有所不同。但是并



图 68-2 二尖瓣黏液样变瓣后叶腱索断裂

后叶中间(图中下)可见断裂的腱索。未断裂的腱索延长、瓣叶冗长并呈纤维样增厚

没有在原发二尖瓣脱垂病人中发现恒定的染色体变异,而在散发病例中也常发现染色体变异。马方(Marfan)综合征的病人,原发性二尖瓣脱垂的发生率常增高,其他遗传性结缔组织病如 Ehlers-Danlos 综合征、弹性假黄色瘤、成骨不全等,二尖瓣脱垂发生率也增高。多囊肾的病人中,25%并有二尖瓣脱垂。Marfan 综合征是由于 15 染色体上的 15-q20 微纤维蛋白编码基因缺失,导致微纤维蛋白合成障碍的遗传性结缔组织疾病(见第 84 章)。由于微纤维蛋白分布广泛,Marfan 综合征可累及骨骼、眼、心血管、皮肤、肺和中枢神经系统(见第 72 章和第 84 章)。许多观察家推测,原发二尖瓣脱垂综合征是一种普遍的结缔组织病。胸部骨骼异常,如胸部脊柱强直及漏斗胸常与此综合征有关。二尖瓣是在胚胎第 35 天～第 42 天时分化的,此时也是脊椎和胸廓生长软骨和骨化的时期。在此期间任何致病因素都可能同时影响二尖瓣和胸廓骨骼。有人猜想,二尖瓣脱垂综合征可能是由于妊娠早期胎儿暴露于毒性物质而导致的一种结缔组织疾病。.

另一些人则认为二尖瓣脱垂是间质性细胞胚胎发育缺陷引起,在 von-Willebrand 病和其他凝血系统疾病、原发性乳腺发育不良,及其他多种结缔组织疾病的患者中,二尖瓣脱垂的发生率增高支持上述理论。

在其他一些超声心动图可见二尖瓣一叶或两叶于收缩期显著脱垂入左心房的病例,二尖瓣叶的海绵样部分没有黏液瘤样增生(见表 68-1)。Tei 等人在闭胸犬一过性冠脉闭塞的模型中,发现了伴二尖瓣反流的二尖瓣脱垂超声心动图证据,认为二尖瓣脱垂是由缺血乳头肌产生相对移位所致。对已有缺血性心脏病病人的系列研究中,证明原先确没有二尖瓣脱垂的病人,在出现急性冠脉综合征时,偶尔可出现无其他诱因的二尖瓣脱垂。然而,多数同时有冠心病和二尖瓣脱垂的病人,二者同时出现,但相互无关。

还有研究提示,二尖瓣脱垂引起的二尖瓣反流可能是感染后改变所致,包括风湿热。对手术切除的瓣叶的组织学研究发现,纤维化、新生血管形成和圆细胞,包括淋巴细胞、浆细胞的散在性浸润,而没有海绵样组织的黏液瘤样增生。在风湿性心脏炎,二尖瓣前叶较易脱垂。

二尖瓣脱垂已见于肥厚型心肌病病人,由于左心室腔非对称的减小、乳头肌位置的改变或二者共同导致二尖瓣后叶脱垂。二尖瓣叶一般正常,但偶可见原发性二尖瓣脱垂的病理改变。在某些病人,由于左心室壁节段性运动障碍及有时整个左心室功能减低,在超声心动图和听诊上也可出现二尖瓣脱垂和二尖瓣反流的证据,所以非肥厚型心肌病也被列为二尖瓣脱垂的原因之一。在二尖瓣修复或置换后,心室壁运动异常多可恢复的病例,可能不是如此。在房间隔缺损、肺动脉高压、神经性厌食、脱水、直背综合征的患者,二尖瓣脱垂病人可能继发于左心室腔相对减小而使二尖瓣相对的增大和冗长。然而,房间隔缺损可并发原发二尖瓣脱垂。在二尖瓣脱垂的病人被认为有可能发生房间隔瘤。但 Framingham 对病人的研究结果,并没有发现房间隔瘤的发生率升高。原发和继发性二尖瓣脱垂的病人的听诊和超声心动图改变必须与正常变异相区别。其他听诊发现可能会被误认为收缩中期喀喇音或收缩晚期杂音。病人出现一个或两个无增厚的瓣叶轻、中度脱入左心房,瓣根部指向瓣环心室侧,多普勒超声没有或仅有极少量二尖瓣反流可能是正常的。不幸的是,很多仅有二尖瓣反流而没有非喷射性喀喇音或二尖瓣反流杂音的病人都被误诊为二尖瓣脱垂。

二、病理生理学

二尖瓣脱垂(二尖瓣脱垂)病人,常有左心室、左心房扩大,主要取决于是否有二尖瓣反流及其严

重程度。支持装置常常受累,在结缔组织病的病人,如马方(Marfan)综合征,一般二尖瓣环扩大,有时伴有钙化,而左心室收缩时,其周长不缩短,通常要缩短30%。轻到中度二尖瓣反流的血流动力学影响与其他原因所致的二尖瓣反流相似。

许多研究提示,原发二尖瓣脱垂病人,自主神经系统功能失调的发生率增高。1979年Geffney等人报道与同年龄的对照组相比,二尖瓣脱垂病人的静脉注射去氧肾上腺素引起的减低心率反应较弱以及异常的潜水反射性心率反应。二尖瓣脱垂病人的下肢负压充血效应减低,迷走神经张力升高及心电图Q-T间期延长也较为常见。有症状的二尖瓣脱垂病人,血清及24h尿中肾上腺素及去甲肾上腺素水平常高于对照组。二尖瓣脱垂病人对于异丙肾上腺素的加快心率、增强收缩力的反应也高于正常人。还有报道二尖瓣脱垂病人淋巴细胞中高亲和力β受体表达增多,异丙肾上腺素刺激后环磷腺苷表达增加的程度也高于正常人。二尖瓣脱垂病人常有体位现象如直立性低血压和心动过速。低血容量和(或)肾素-醛固酮系统异常都可能归之于体位变化。

三、伴发病(associated conditions)

40%的二尖瓣脱垂病人可出现三尖瓣脱垂,三尖瓣脱垂也会出现相似的改变如腱索间脱垂、黏多糖增生和胶原溶解的组织学证据等。10%的二尖瓣脱垂病人会出现肺动脉瓣脱垂,2%可出现主动脉瓣脱垂。发现胸部骨骼的异常往往比发现二尖瓣脱垂还早。二尖瓣脱垂病人继发孔型房间隔缺损发生率增高(但房间隔瘤发生率不增高),房间隔缺损病人的二尖瓣脱垂发生率增高。这种现象并非偶然,而且不能仅用未闭卵圆孔受到牵拉来解释。二尖瓣脱垂病人左心房室通道及室上性心动过速发生率也增高。

四、临床表现

(一)症状

二尖瓣脱垂的诊断,主要依靠对无症状病人进行听诊或为其他目的超声心动图检查时发现。进行检查的原因可能是有心脏病家族史或偶尔为静息心电图异常。有些病人可能因为出现本病的一两个症状而就诊。最常见的主诉是心悸,这种主诉主要是由室性期前收缩引起,但室上性心动过速也比较常见,最常见的持续性室上性心动过速为阵发性折返性室上性心动过速(见第28章)。有的病人可出现室性心动过速,还有些病人可有症状性的心动过缓。病人常常有心悸的主诉,但持续心电图监测却记录不到任何心律失常。

二尖瓣脱垂病人常主诉胸痛。多数病人不伴有缺血性心脏病,因此疼痛不典型(休息或活动时均可发生,为尖锐的非放散性的持续性疼痛),极少有典型心绞痛样疼痛。有些病人疼痛反复发作并且可能难以忍受。疼痛的病因不详,极少数情况下,可能是脱垂的二尖瓣叶使乳头肌及支持它的左心室壁张力异常,而导致心肌真正的缺血引起。已有报道,二尖瓣脱垂病人存在冠状动脉痉挛,但这似乎不是多数非典型胸痛发作的原因,因为极少有ST段抬高。

二尖瓣脱垂病人,包括许多并没有严重二尖瓣反流者,常可出现气短、乏力的症状。运动试验一般没有运动耐力下降,有些病人可出现明显地过度通气。有些病人合并神经心理性的主诉,有些病人有恐慌症状(见第91章),还有些患者表现为躁狂-抑郁综合征。二尖瓣脱垂病人的一过性脑缺血发生率也增高,有的病人还可发生卒中综合征。有一项研究表明,二尖瓣脱垂与卒中没有相关性。一过性黑矇、对侧同向性视野丧失(homonymousfieldloss)及视网膜动脉栓塞均有报道;偶尔视力丧失不可恢复。发生这些病症的原因可能是由于二尖瓣叶心房侧,血小板和纤维素沉积物的栓子形成。值得注意的是,二尖瓣脱垂和急性焦虑发作(panicattacks)的发生相对地都较常见。因此二综合征发生在同一患者可能为巧合,并不一定证明急性焦虑发作是原发性二尖瓣脱垂的一部分。

(二)体格检查

胸部骨骼异常可能提示二尖瓣脱垂的诊断,最常见的有脊柱侧弯、漏斗胸、胸椎强直和胸部前后径缩小。有些二尖瓣脱垂病人,可出现常见于Mafan综合征的典型体征-如蜘蛛趾(指)。心脏听诊的主要特征为短暂而响亮的收缩中期喀喇音(见第12章)。喀喇音的强度和在收缩期中的出现时间可由于左心室的负荷和收缩力情况不同而不同,是收缩期二尖瓣叶脱入左心房而使二尖瓣

装置突然拉紧引起。瓣叶不同部分如果在收缩期的不同时间脱垂，可出现多重收缩期喀喇音。二尖瓣脱垂引起的收缩期喀喇音与其他原因引起的（如室间隔瘤、心房黏液瘤或心包炎）的区别点在于它在收缩期的出现时间，可随改变血流动力学情况的动作而改变（表 68-2）。

表 68-2 二尖瓣脱垂杂音对干预的反应

干预	时间	强度
站立	←	↑
卧倒	→	↓或 0
下蹲	→	↓或 0
握拳	←	±
Valsalva	↓	±
硝酸酯类	±	↑

↑. 增加；↓. 减低；0. 无变化；±. 不确定；←. 提前；→. 延后

收缩中期喀喇音后多可闻及收缩晚期的杂音，一般为较响，中度至高度的杂音，心尖部最强。有时杂音可似乐音或鸣笛音。杂音的性质和强度也根据负荷状态不同而不同，可为极轻微、难以闻及，也可以为全收缩期的响亮的杂音（图 68-3）。

动态地听诊对确立二尖瓣脱垂综合征的临床诊断是有用的（见第 12 章）。左心室舒张末容量的变化可导致收缩中期喀喇音和杂音出现时间的变化。舒张末容量减少，左心室收缩期到达临界容量的时间提前，喀喇音-杂音复合体紧随第一心音出现（图 68-4）。总之，任何可以减少左心室舒张末容量，增加心室收缩速度或降低左室收缩阻力，使收缩期瓣叶脱垂提前发生的动作，都可使收缩期喀喇音和杂音向第一心音靠近（见表 68-2）。

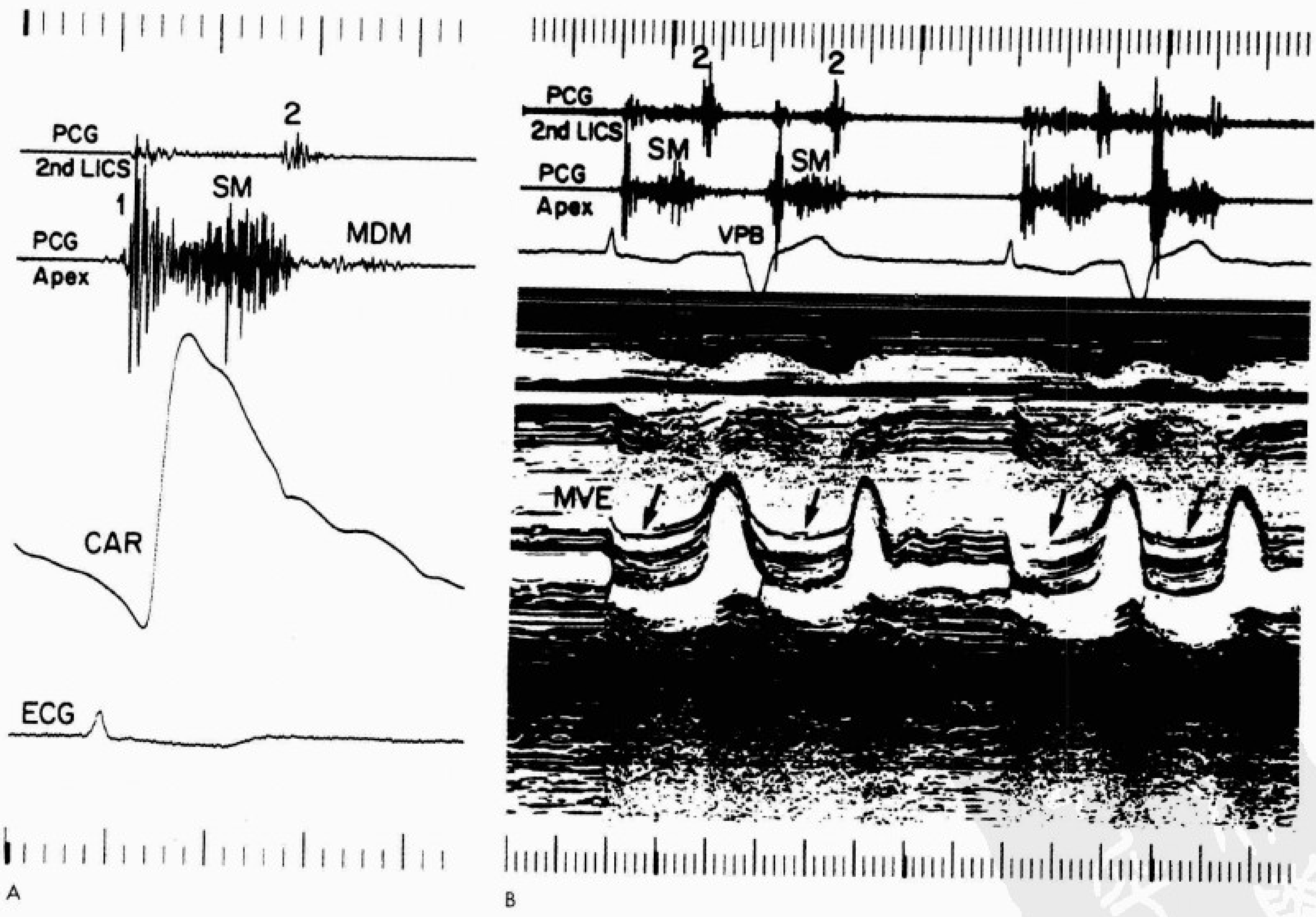


图 68-3 二尖瓣脱垂的心音图和超声心动图

A. 心音图显示高频全收缩期杂音（holosystolic murmur，HSM）并且在收缩后期增强，心尖部可见低频舒张中期杂音（middiastolic murmur，MDM）；B. 超声心动图显示收缩期瓣叶呈吊床样改变。心律为房颤伴有二联律。1. 第一心音；2. 第二心音；MVE：二尖瓣回声

反之，任何可以增加左心室收缩期容量，减弱心室收缩力或增加后负荷，延长左心室收缩开始至瓣叶脱垂开始时间的动作，可使收缩期喀喇音和(或)杂音向 S_2 靠近。可导致喀喇音和(或)杂音提前的动作包括由平躺变为站立、次极量等长握力运动、Valsalva 动作、吸入亚硝酸异戊酯类药物等。使收缩期喀喇音和(或)杂音向 S_2 靠近的动作包括由直立位变为平躺及减慢心率的动作。

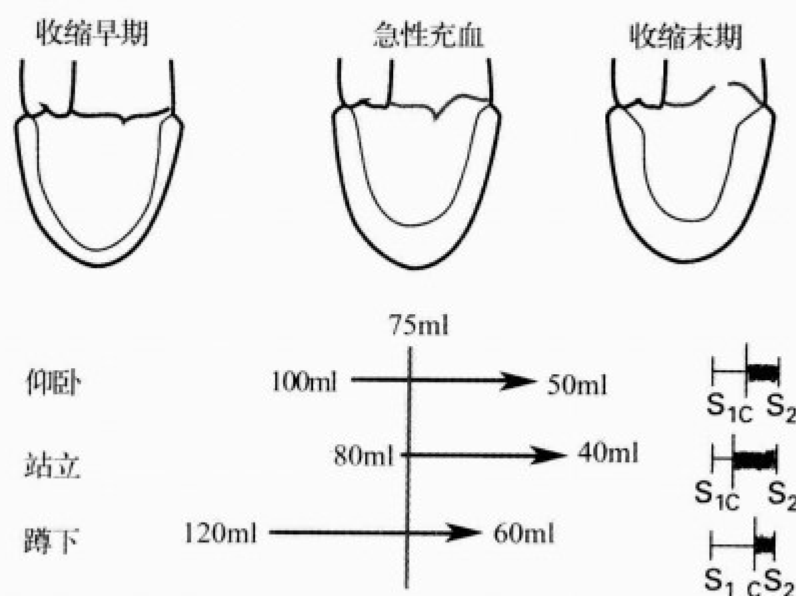


图 68-4　左心室容量对二尖瓣脱垂及杂音出现时间的影响

上图为左心室收缩的 3 个阶段，收缩早期，瓣叶关闭，没有脱垂；心室容量达到 75ml 这个界值时，脱垂开始并逐渐加重直至收缩期结束。下图为 3 种体位及相应的容量变化和喀喇音-杂音出现的时间。出现脱垂的界值不变，提前达到界值则喀喇音-杂音提前出现，推迟达到界值则喀喇音-杂音延后出现

(三)心电图

二尖瓣脱垂病人的心电图一般正常。最常见的异常为下壁导联(Ⅲ、aVF)ST-T 压低或 T 波倒置(图 68-5)。这反映了脱垂瓣叶牵拉后组乳头肌导致下壁缺血。有时 ST-T 改变仅出现在引起收缩期瓣叶脱垂提前发生的某些干预中。更为少见的心电图变化包括中部胸前导联显著的 U 波，T 波高尖，和 Q-T 间期延长。

二尖瓣脱垂病人，尤其是女性，运动心电图假阳性率较高，铊或锝标记的心肌灌注显像可用于区分真、假阳性运动心电图改变(见第 19 章)。

虽然静息心电图或平板、自行车运动心电图可能记录到心律失常，但动态监测的心电图记录更为可靠(见第 33 章)。有报道称，二尖瓣脱垂病人可记录到的心律失常的发生率为 40%～75%。然而，多数记录到的心律失常不危及生命。在心电图有下壁导联 ST-T 变化的病人，动态监测记录到严重心律失常的发生率较高。

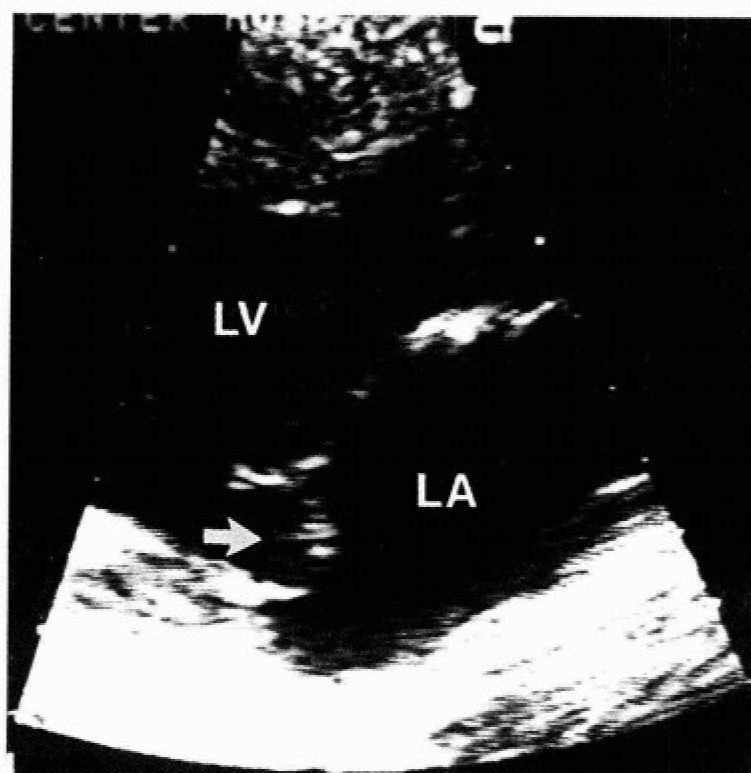


图 68-5　胸骨旁二维超声心动图显示冗长的二尖瓣后叶在收缩期脱入左心房

LV. 左心室；LA. 左心房

(四)超声心动图

超声心动图(见第 15 章)是确诊二尖瓣脱垂最有用的非侵入性检查方法。M 型超声上一个或两个瓣叶后移 2mm 或以上或全收缩期后向“吊床样”改变>3mm 可确诊为二尖瓣脱垂(见图 68-3)。二维超声胸骨旁长轴，见二尖瓣一叶或两叶的瓣叶在收缩期移位至瓣环平面的左心房侧，高度提示二尖瓣脱垂的诊断(见图 68-5)。仅在心尖四腔切面上观察，超声诊断二尖瓣脱垂的可靠性存在着争议。心室舒张期，二尖瓣叶厚度超过 5mm，则诊断可靠性更高。瓣叶冗长常伴有二尖瓣环扩大及腱索延长。作多普勒血流速度检查时，重要的要关注是否存在二尖瓣反流。当检出二尖瓣反流的高速血流束在左心房正中或偏向后壁时，二尖瓣脱垂的可能性更大。

目前还没有二维超声心动图诊断二尖瓣脱垂的统一的标准。因为超声心动图观察的是断层切面，仅有单一切面的发现不能确诊。胸骨旁长轴可观察二尖瓣前叶的中部和后叶的中尖叶，如果

脱垂部位在后叶的后尖叶，最好的观察面在心尖四腔切面上。所有超声切面均应观察，但仅在四腔切面上观察到前叶移位不能诊断为脱垂，而任何切面上，包括心尖切面，观察到后叶或瓣叶结合点移位，均提示脱垂的诊断。超声心动图诊断二尖瓣脱垂的标准还应包括瓣叶增厚、冗长、瓣环扩大及腱索延长。

符合超声诊断二尖瓣脱垂的标准，但没有瓣叶增厚、冗长和二尖瓣反流的证据时，分类就比较困难。如果这些病人有典型的听诊发现，超声可以确诊，反之如仅有听诊发现而没有超声心动图证据，诊断的可能性也比较大；过去，多达10%的二尖瓣脱垂病人没有达到超声心动图的诊断标准。现在，这个比例减小了，因为有较多准确性高的方法。临床实践中，假阳性二尖瓣脱垂的诊断非常常见。对仔细的听诊未发现收缩期喀喇音或杂音的，有或无症状的病人，不推荐进行超声心动图检查作为二尖瓣脱垂的筛查，因为这种病人，超声心动图发现二尖瓣脱垂极少。多数有或无症状而动态听诊阴性、超声心动图仅可见"轻度二尖瓣瓣叶脱垂"的病人，不应诊断为二尖瓣脱垂。建议进行超声心动图检查的情况见表68-3。

表68-3 二尖瓣脱垂行超声心动图检查的指征

指征	分级
1. 用于有体征的二尖瓣脱垂(MVP)病人诊断、评价二尖瓣反流(MR)的血流动力学严重程度，瓣叶形态、心室代偿功能	Ⅰ
2. 用于诊断为二尖瓣脱垂，但无临床证据支持的病人，以排除二尖瓣脱垂诊断	Ⅰ
3. 用于直系亲属患有二尖瓣黏液样变性者，以排除二尖瓣脱垂	Ⅱa
4. 用于有体征但没有或仅有轻度反流的病人进行危险度评价	Ⅱa
5. 用于没有体征者但有阳性家族史者，以排除二尖瓣脱垂	Ⅲ
6. 用于没有二尖瓣反流和没有临床体征变化为二尖瓣晚垂病人的常规重复检查	Ⅲ
Ⅰ级：有证据和(或)有广泛共识，该操作或治疗是有用且有效的	
Ⅱ级：对于该操作或治疗的有用性/有效性有不同的证据，和(或)观点上有分歧	
Ⅱa级：多数证据/观点倾向于有用/有效	
Ⅱb级：较少数证据/观点倾向于有用/有效	
Ⅲ级：有证据和(或)有广泛共识该操作或治疗是无用、无效，对某些病人甚至有害的	

超声心动图还可用于评价左心房、左心室的大小、功能及瓣叶冗长的程度，以及发现相关病变如继发性房间隔缺损。多普勒超声可用于发现二尖瓣反流，并做半定量。一系列的超声心动图检查可用于随访有杂音的病人，因为仅靠体检无法定量二尖瓣反流。临床上有二尖瓣脱垂证据的病人，仔细的将听诊结果与超声心动图检查结果进行比较时，一叶或二叶二尖瓣脱入左心房、瓣叶结合点的位置，以及有无中至重度二尖瓣反流，在决定二尖瓣脱垂诊断时都必须慎重考虑。

(五)X线胸片

后前位及侧位胸部X线影像，一般都提示心肺正常。前述的骨骼异常可较早被发现。二尖瓣反流严重时，常致左心房、左心室扩大。左心功能衰竭时，可见不同程度的肺静脉淤血。急性腱索断裂导致大量二尖瓣反流，表现为肺水肿，而无明显的左心房、左心室扩大。二尖瓣环钙化在胸片上可能见到，尤其是Manfan综合征的成年人(见第14章)。

(六)心肌灌注显像

铊或锝标记的运动心肌灌注显像，已推荐用于与运动心电图相结合来判断，二尖瓣脱垂病人是否同时存在心肌缺血。多数有冠心病临床证据的二尖瓣脱垂病人，运动灌注显像异常。但心肌灌注显像阴性，不能排除胸痛是由缺血引起，或不能完全排除冠心病是引起胸痛的病因(见第19章)。

(七)心导管检查

心脏导管检查很少用于二尖瓣脱垂的诊断。也无需用左心室对比剂造影来评价左心室功能，

因为超声心动图或核素左心室造影就可以很好地量化测量左心室功能。然而左心室对比剂造影多用于评价二尖瓣反流的严重程度。心脏导管检查和造影在二尖瓣脱垂病人常用于排除冠心病。没有并发症的二尖瓣脱垂、心腔压力及心排血量正常，但随着二尖瓣反流的加重而加重。

左心室造影常可确诊二尖瓣脱垂。右前斜位最有利于观察后叶的三个尖叶的脱垂，瓣叶突入主动脉瓣前侧突起至心基底部的连接线以上就可诊断，后者在右前斜位上刚好是后组乳头肌附着的地方。要全面观察前叶的脱垂，必须在左前斜位。

原发性二尖瓣脱垂病人，左心室壁运动一般正常，但有些病人并不合并有冠心病也可出现收缩异常。这些收缩异常代表左心室在乳头肌附着处凹陷；是由于乳头肌受到牵拉而左心室壁屈曲所致。严重脱垂的病人，常常出现收缩期的心室腔畸形，这种室壁运动异常在二尖瓣置换或修补后可消失。

(八)电生理检查

二尖瓣脱垂病人进行电生理检查的指针与其他病人(如病因不明的反复发作的晕厥、猝死幸存者、症状性多源性室性期前收缩和预激综合征等)相同(见第34章)。倾斜试验同时监测血压、心律，可用于眩晕、晕厥的病人及诊断自主神经异常(见第40章)。

五、病程、预后及并发症

对患者的多数研究表明，二尖瓣脱垂综合征的预后良好。但是其中一些结果受到格言“疾病是特别的良性，如果你使用错误的位置”的影响(图68-6)。无论男性或女性病人，经年龄调整后，其生存率都与无此临床综合征的病人相同。但二尖瓣反流逐渐加重，可使左心房和左心室逐渐扩大，左心房扩大常引起房颤。而中至重度二尖瓣反流，最终可导致左心室功能不全和心力衰竭。右心室功能不全可伴发肺动脉高压。有些病人在经过一个很长的无症状期后，会进入一个由左心房、左心室功能不全、房颤，以及某些病人并有二尖瓣腱索断裂引起的加速期。二尖瓣腱索断裂在男性患者较为多见，并随年龄增长而增多。

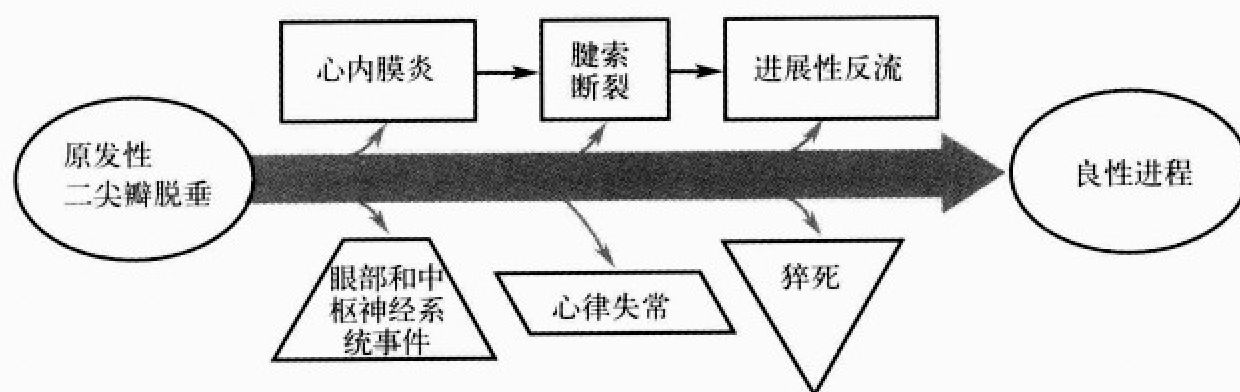


图68-6　二尖瓣脱垂的进程和可能的并发症

大多数病人预后良好

长期预后的研究表明，有二尖瓣收缩期杂音、二尖瓣瓣叶增厚、冗长，左心房或左心室增大的病人，常发生并发症(见图68-7及表68-4)。

一项研究观察了237名确诊为二尖瓣脱垂，但无症状或仅有轻微症状的病人，发生猝死的有6人。对456名二尖瓣脱垂病人的超声心动图检查进行的前瞻性研究中，超声心动图的多变量分析发现，M型上是否有二尖瓣叶的冗长是惟一与猝死相关的变量，10名病人发生了脑栓塞，其中6名有房颤和左心房扩大。有并发症或曾经发生过并发症的比率在二尖瓣叶增厚、冗长的病人高于无瓣叶增厚的病人，但两组卒中发生率相同。对有二尖瓣松弛、黏液样变的二尖瓣脱垂病人的长期随访得出的结论是：严重并发症主要发生在听诊有诊断性发现的病人；二尖瓣瓣叶冗长、左心室扩大也与严重并发症显著相关；男性及50岁以上的人，并发症的危险性增高，包括需要手术的严重二尖瓣反流。

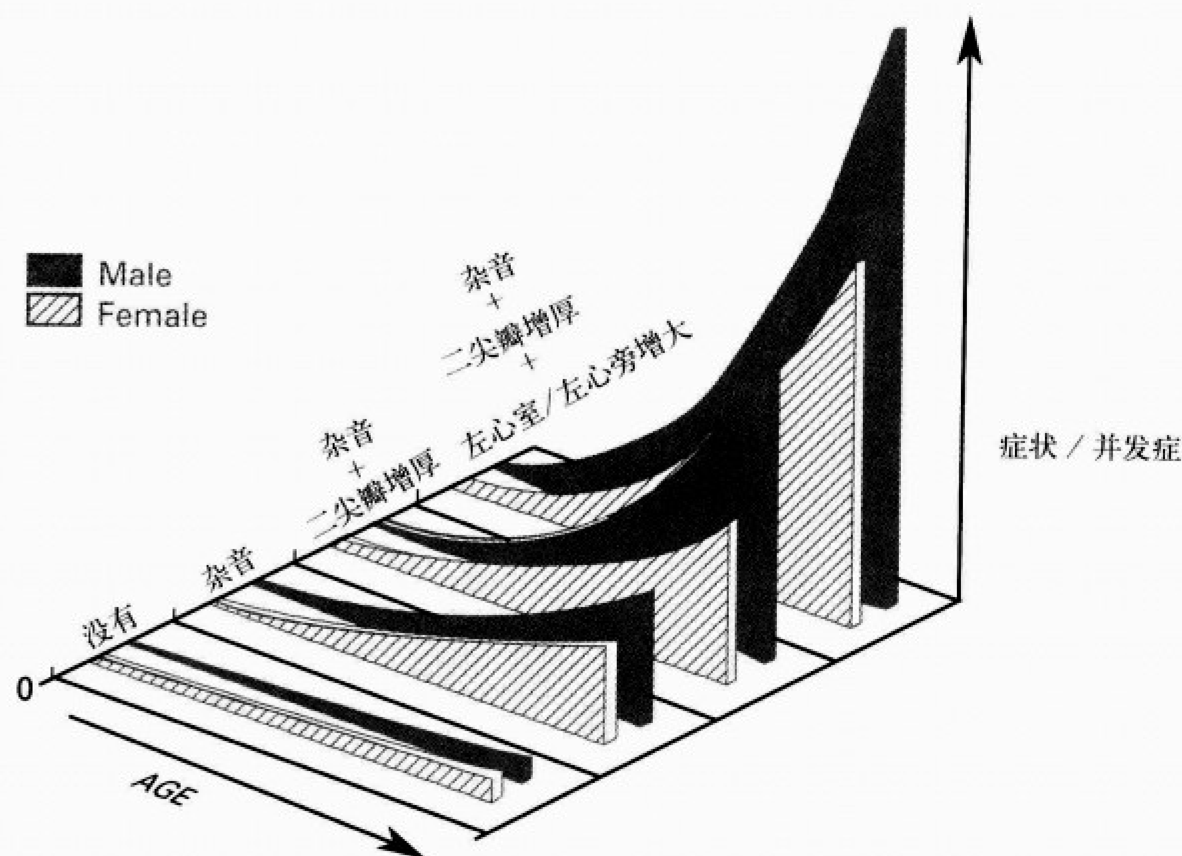


图 68-7 二尖瓣脱垂综合征中心脏结构、年龄、并发症三者关系

有典型听诊发现、瓣叶增厚、左心室或左心房扩大的二尖瓣脱垂病人，有发生并发症的危险。有以上两项或以上者危险性最高。反之，没有以上特征的病人危险性很低。并发症发生率随年龄增加，并且男性多于女性

表 68-4 超声心动图用于二尖瓣脱垂的危险性分层

研究	病例数	观察指标	结果	*P* 值
Nishimura et al. 1985	237	二尖瓣瓣叶≥5mm	↑猝死数、心内膜炎、脑栓塞	<0.02
		LVID≥60mm	↑MVR(26% vs 3.1%)	<0.001
Zuppiroli et al. 1994	119	二尖瓣瓣叶>5mm	↑多源性室性心律失常	<0.001
Babuty et al. 1994	58	二尖瓣增厚	与多源性室性心律失常无关	NS
Takamoto, et al. 1991	142	二尖瓣瓣叶冗长>3mm，低回声二尖瓣瓣叶>5mm	↑腱索断裂(48%vs5%)	NS
Marks, et al. 1989	456	二尖瓣瓣叶≥5mm	↑心内膜炎(3.5%vs0%)	<0.02
			↑中，重度 MR(11.9%vs0%)	<0.001
				<0.02
			↑MVR(6.6%vs0.7%)	NS
			↑卒中(7.5%vs5.8%)	
Chandraratna et al. 1984	86	二尖瓣瓣叶>5.1mm	↑心血管异常(60% vs6%)(Manfan 综合征、TRP、MR、降主动脉扩张)	<0.001

LVID. 左心室内径；MR. 二尖瓣反流；MV. 二尖瓣；MVR. 二尖瓣置换术；TRP. 三尖瓣脱垂

猝死是二尖瓣脱垂最不常见的并发症(表68-5)。虽不常见,曾有报道称,家族性二尖瓣脱垂的猝死率很高,这些病人中有些有Q-T间期延长。还有报道,有些二尖瓣脱垂病人,出现严重的自主神经功能障碍和迷走神经张力过高而引起心动过缓和心脏停搏。心律失常是猝死的常见原因,因此对于高危的二尖瓣脱垂病人最好都进行动态心电图监测。许多学者认为,心电图有ST-T改变的病人,常有复杂的心律失常。如果病人有提示心律失常的症状,或体检及静息心电图记录到心律失常,则需要进一步的评估(见第28章)。

表68-5 102例原发性二尖瓣脱垂心脏的二尖瓣并发症

	病人数	百分数(%)
猝死	0	0
原发性腱索断裂	7	7
细菌性心内膜炎	7	7
二尖瓣反流	18	18
原发性腱索断裂	7	—
细菌性心内膜炎	4	—
重度脱垂	4	—
陷阱样腱索	3	—
纤维素沉着	4	4

感染性心内膜炎是二尖瓣脱垂的一种严重并发症。在多数系列心内膜炎的报告中,二尖瓣脱垂使易于发生心内膜炎。以所有二尖瓣脱垂患者计算,心内膜炎的绝对发生率非常低,因此对于二尖瓣脱垂患者发生心内膜炎的风险存在许多争议。学者们达成共识的是听诊有杂音和(或)超声心动图或造影证实有瓣叶增厚、冗长的病人,需要接受预防性抗生素治疗。有些学者认为,如患者仅有收缩期喀喇音而没有杂音,则不需要进行抗生素预防性治疗。然而,二尖瓣脱垂的病情是动态变化的,多次体检的结果也可能不同,因此以是否有收缩期杂音作为判断标准比较困难。随着彩色血流多普勒超声的越来越多的应用,听诊没有杂音的二尖瓣脱垂病人,在超声上已常常观察到二尖瓣反流。二尖瓣脱垂病人进行可能有菌血症的操作前,需要接受预防性抗生素治疗的情况见表68-6。

进展性二尖瓣反流,多见于病程长的二尖瓣脱垂的病人。纤维素性栓子栓塞眼部循环或大脑后部循环可引起病人视物障碍。有些研究表明,45岁以下的二尖瓣脱垂病人各种脑血管意外的发生率高于同年龄的无二尖瓣脱垂者。因此,对于怀疑有中枢神经系统栓塞的二尖瓣脱垂病人,建议应用阿司匹林等抗血小板药物,但不建议对二尖瓣脱垂病人给予常规的抗血小板或抗凝药物治疗,因为栓塞现象发生率很低。建议给二尖瓣脱垂病人使用阿司匹林和口服抗凝药物的情况见表68-7。

避免误诊为二尖瓣脱垂综合征极为重要。误诊多发生于有神经心理症状的病人,误诊为二尖瓣脱垂的依据来自心电图。这种误诊常可导致慢性,不能工作的心脏神经官能症。即使确实存在二尖瓣脱垂,也不要将神经精神症状归结于二尖瓣脱垂,而给予治疗(见第91章)。

表68-6 二尖瓣脱垂病人进行可能有菌血症的操作时,需给抗生素预防心内膜炎的指征

指征	分级
病人有典型的收缩期喀喇音和杂音	Ⅰ
病人有收缩期喀喇音和超声心动图的二尖瓣脱垂与MR证据	Ⅱ
病人有收缩期喀喇音和超声心动图的二尖瓣脱垂高危险性证据	Ⅱa
病人有收缩期喀喇音,超声心动图没有或可疑的二尖瓣脱垂证据	Ⅲ

表 68-7　二尖瓣脱垂病人服用阿司匹林和口服抗凝药的指征

指征	分级
1. 阿司匹林治疗一过性脑缺血性发作(TIAs)	Ⅰ
2. 华法林抗凝治疗 65 岁，有房颤，高血压，MR 杂音或心衰史	Ⅰ
3. 阿司匹林治疗 65 岁以上有房颤，没有高血压，MR 杂音或心衰史	Ⅰ
4. 华法林抗凝治疗卒中后的病人	Ⅰ
5. 华法林抗凝治疗已用阿司匹林治疗的 TIAs 病人	Ⅱa
6. 阿司匹林治疗卒中后，抗凝药禁忌的病人	Ⅱa
7. 阿司匹林治疗窦性心律，超声心动图有高危险性证据的二尖瓣脱垂病人	Ⅱb

六、治　　疗

多数二尖瓣脱垂病人是无症状性的，并没有上述的高危情况。没有或仅有轻微症状、仅发现有轻度脱垂的病人，预后良好。可有正常的生活方式和鼓励经常运动。确诊为二尖瓣脱垂的病人，进行可能有菌血症的操作时，需给予预防性抗生素治疗。有与窦性心动过速、轻度心动过速性心律失常相关的心悸症状者及有胸痛、焦虑或乏力的二尖瓣脱垂的病人，应用β受体阻滞药效果较好。然而，停止摄入咖啡因、乙醇(酒精)、香烟及其他可引起儿茶酚胺中枢兴奋药即足以控制症状。

直立综合征最好的治疗方法就是扩容，多用电解液和摄入盐。严重的病人，可能需用盐皮质激素，穿弹力袜也有好处。猝死幸存者及有症状性复杂心律失常的病人，需在包括电生理检查在内的监测下，进行特殊的抗心律失常治疗(见第 28 章)。

证明已有局灶性神经系统事件的二尖瓣脱垂病人，要常规服用阿司匹林，80～325mg/d(见表 68-7)。这类病人还需戒烟、避免口服避孕药。有些医生还对曾有卒中的二尖瓣脱垂病人，进行长期的华法林抗凝治疗，尤其是阿司匹林治疗基础上仍有症状者(见第 99 章)。

左心室中度扩大、左心室功能不全、有难以控制的心动过速、Q-T 间期延长、不能解释的晕厥者、猝死幸存者或主动脉根部增宽者，单独或合并存在时，应建议避免剧烈运动。

如为家族性二尖瓣脱垂，尤其是伴有其他相关疾病的，须告知患者，发生并发症的危险性更高。对病人的亲属进行筛查，可以发现一些高危病人，并预防并发症的发生。仅患有二尖瓣脱垂，并不是妊娠的禁忌证。

有重度二尖瓣反流并伴有症状和(或)左心室收缩功能不全的病人，须进行心脏导管检查，以了解是否需要进行二尖瓣手术治疗。增厚、冗长的二尖瓣可进行手术修补而不需要置换，这种手术死亡率低，长期预后也很好。随访证明，修补的瓣膜，血栓形成和心内膜炎的发生率，都比人工瓣膜低。

无症状也没有明显二尖瓣反流的二尖瓣脱垂病人，可 2～3 年复查 1 次。每 5 年需进行 1 次超声心动图检查，以了解病情发展及可能的并发症。有高危因素，包括有中至重度二尖瓣反流的二尖瓣脱垂病人，即使没有症状也要经常复查。Avierinos 等人报道，社区人群中的无症状二尖瓣脱垂病人的自然病程不同，取决于他们是否有划分为高危还是低危组的危险因素。

关于手术：二尖瓣脱垂病人的治疗，可能需要进行瓣膜外科手术，尤其是腱索断裂或过长形成连枷样二尖瓣叶时。这些二尖瓣叶大多可通过有经验的外科医师修补成功，尤其是病变主要累及后叶时。心力衰竭的症状、二尖瓣反流的严重程度、是否有房颤、左心室收缩功能、左心室舒张末期和收缩末期容量、肺动脉压(静息和活动时)都是是否选择手术治疗的影响因素。二尖瓣脱垂和二尖瓣反流的病人的手术指征与其他非缺血性重度二尖瓣反流相同，包括Ⅱ～Ⅳ级症状、左心室射血分数<60%，和(或)左心室舒张末期、收缩末期容量明显增加。如果预计手术修复二尖瓣能成功，严重二尖瓣反流伴轻度症状或房颤者也可考虑手术。

第 69 章　三尖瓣、肺动脉瓣、多瓣膜病

Robert A. O′Rourke

（智　光　周　肖　译　杨兴生　校）

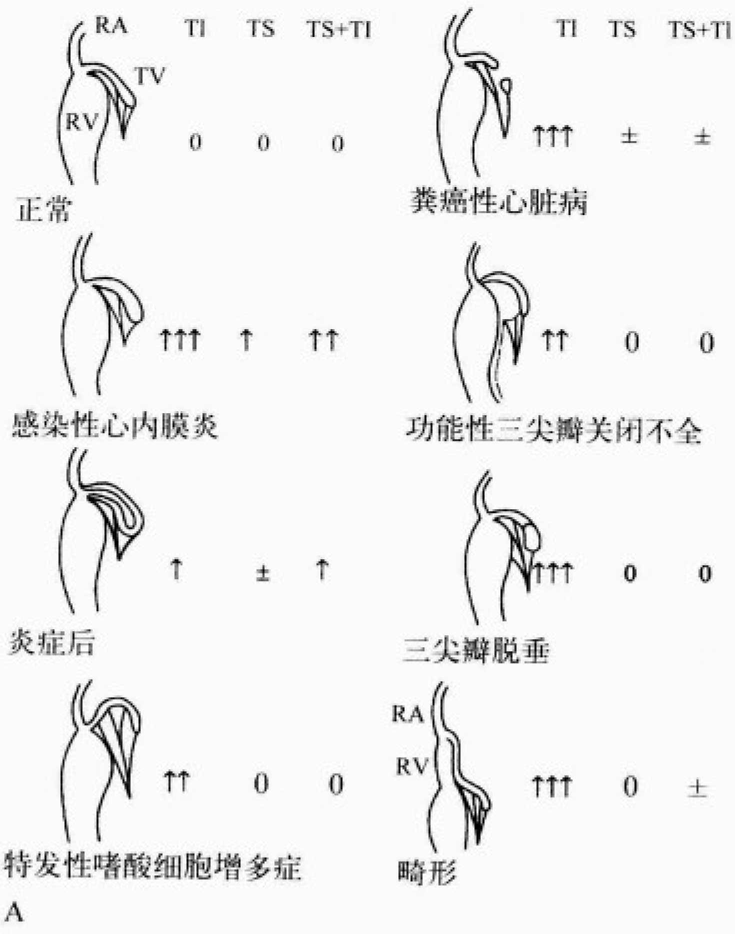
一、定义、病因学及病理学 / 1605
(一)三尖瓣疾病 / 1605
(二)肺动脉瓣疾病 / 1608
(三)多瓣膜疾病 / 1608
二、病理生理学 / 1612
(一)三尖瓣病变 / 1612
(二)肺动脉瓣病变 / 1612
(三)多瓣膜病变 / 1612
三、临床表现 / 1612
(一)症状 / 1612
(二)体格检查 / 1613
(三)心电图 / 1614
(四)X线胸片 / 1614
(五)超声心动图 / 1614
(六)核医学技术 / 1616
(七)心脏导管检查 / 1616
四、常规诊疗程序 / 1617
(一)三尖瓣疾病 / 1617
(二)肺动脉瓣疾病 / 1617
(三)多瓣膜疾病 / 1617
五、自然病程及预后 / 1618
(一)三尖瓣疾病 / 1618
(二)肺动脉瓣疾病 / 1618
(三)多瓣膜疾病 / 1618
六、药物治疗 / 1618
(一)三尖瓣疾病 / 1618
(二)肺动脉瓣疾病 / 1618
(三)预防与药物治疗 / 1618
(四)心房纤颤 / 1618
七、手术治疗 / 1618
(一)三尖瓣疾病 / 1618
(二)肺动脉瓣疾病 / 1620
(三)多瓣膜疾病 / 1620

一、定义、病因学及病理学

(一)三尖瓣疾病

三尖瓣功能不全可以发生在正常或异常的瓣膜。正常三尖瓣引起功能不全所引起的血流动力学异常，几乎总是单纯性的反流。当右心室(RV)收缩，三尖瓣反流(tricuspid regurgitation，TR)是右心室(RV)收缩时血流通过三尖瓣逆流进入右心房(右房)。当右心室舒张冲盈时，血流通过瓣膜受阻引起三尖瓣狭窄(tricuspid stenosis，TS)。三尖瓣疾病及其不同病因见图 69-1A、B 的图示。

很多疾病可引起三尖瓣关闭不全(反流)(三尖瓣反流)，并多于三尖瓣狭窄。重要的是，正常三尖瓣在收缩期常常是不完全闭合的，仅用多普勒超声就可以见到经常发生的三尖瓣反流血流束。反流量很小，以至于三尖瓣反流在听诊时听不到；24%～96%的正常人，多普勒超声能发现这种情况，因此必须认为是一种正常变异。病理性三尖瓣反流，大多数是由引起右心室扩大和衰竭的某些疾病所致；左心室衰竭和(或)肺动脉高压也能引起三尖瓣反流(表 69-1)。三尖瓣装置，包括三尖瓣环、瓣叶、腱索、乳头肌和右心室壁的原



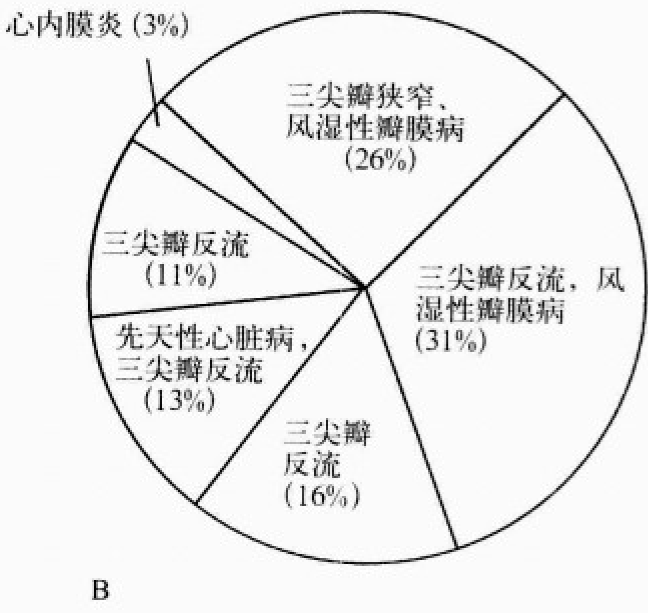


图 69-1 三尖瓣疾病及病理学表现

A. 三尖瓣(TV)疾病。RV. 右心室；TI. 三尖瓣功能性关闭不全；三尖瓣狭窄。B. 三尖瓣的病理学表现。三尖瓣反流，三尖瓣狭窄

发性疾病也可以引起三尖瓣反流(见表 69-1)。孤立性三尖瓣反流最常见的原因是吸毒引起的感染性心内膜炎(见第 83 章)。其他较少见的原因包括心肌梗死、创伤、类癌、瓣叶脱垂以及房间隔缺损、埃勃司坦(Ebstein)畸形等先天性异常(见第 73 章)。类风湿关节炎病人、接受放射治疗、马方(Manfan)综合征也可以引起三尖瓣反流。主要累及三尖瓣的风湿热可引起三尖瓣狭窄，通常伴发三尖瓣反流(图 69-2)。

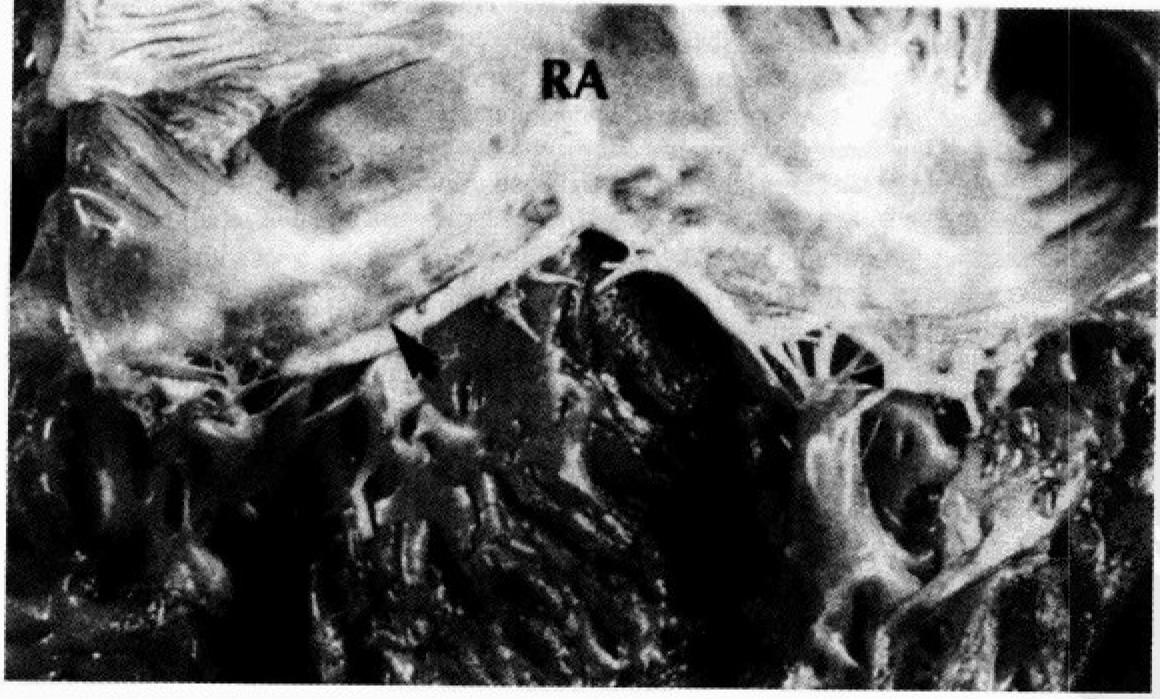


图 69-2 慢性风湿性心脏病的三尖瓣

可见腱索融合、缩短，瓣叶边缘卷曲、增厚、纤维化；独立的风湿性三尖瓣反流或狭窄很少见，几乎总是同时伴有二尖瓣狭窄。右房，右心房

表 69-1　可引起获得性三尖瓣反流的疾病

引起肺动脉高压的疾病
1. 所有伴有左心衰竭的左心室疾病
2. 二尖瓣狭窄或二尖瓣反流
3. 肺静脉梗阻
4. 引起肺血管阻力升高的疾病
原发性肺动脉高压
获得性肺血管疾病(房间隔缺损、室间隔缺损和动脉导管未闭)
肺部疾病(慢性阻塞性肺病,肺纤维化,肺叶切除)
胶原性血管病
5. 急性或慢性肺栓塞
原发性三尖瓣疾病
1. 风湿性心脏病
2. 风湿性关节炎
3. 穿透性或非穿透性创伤
4. 放射性治疗
5. 心脏良性肿瘤
6. 右心房黏液瘤
7. 感染性心内膜炎
8. 嗜酸性细胞性心肌病
9. 人工瓣或生物瓣功能失调,包括钙化和血栓形成
10. 右心室心肌梗死
11. 三尖瓣黏液样变(三尖瓣脱垂)

风湿热是引起三尖瓣狭窄最常见的病因,常同时并存二尖瓣狭窄。孤立的三尖瓣狭窄可见于类癌综合征、感染性心内膜炎、心内膜纤维弹性组织增生症、心内膜心肌纤维化症、系统性红斑狼疮及其他情况(表 69-2)。有报道发现,法布瑞(Fabry)病和惠普尔(Whipple)病及应用美西麦角治疗的病人也可以发生三尖瓣狭窄。右房黏液瘤、肿瘤转移和右心房栓子均可引起瓣膜的机械性梗阻,都会导致三尖瓣狭窄的血流动力学变化。此外,移植后的人工三尖瓣发生血栓性心内膜炎、退行性变、钙化也可以引起右心室流入道梗阻。

风湿性三尖瓣病,瓣膜改变的主要特征是纤维化,瓣叶挛缩和结合部粘连。前者导致三尖瓣反流,后者导致三尖瓣狭窄。除非同时伴有三尖瓣反流 通过三尖瓣的血流量增大,否则风湿性三尖瓣病变的狭窄通常不明显、临床上不易发现。风湿性心脏病累及三尖瓣时,也累及左侧心瓣膜;Flammang 和助手观察到,同时行二尖瓣、主动脉瓣膜置换术的病人中,9.5%的病例有风湿性病变累及三尖瓣。

表 69-2　引起获得性三尖瓣狭窄的疾病

风湿性心脏病(通常伴有二尖瓣狭窄)	美西麦角治疗
类癌性心脏病	系统性红斑狼疮
Fabry 病	右心房黏液瘤或血栓形成
Whipple 病	人工瓣膜血栓形成
心内膜纤维组织增生	人工瓣膜感染性心内膜炎
心肌内层纤维化	人工瓣膜周围钙化及退行性变

53%的,多来源于回肠的恶性转移类癌性肿瘤,出现类癌性心脏病(见第 85 章)。类癌性心脏病通常引起三尖瓣反流,较少引起三尖瓣狭窄、肺动脉瓣狭窄(palmonic stenosis,PS)和(或)肺动脉瓣反流。病变包括瓣膜表面的纤维组织沉积。右心房、RV 内膜面和冠状窦、肺动脉内膜也可出现纤维斑块沉积。虽然可导致三尖瓣狭窄,但主要功能障碍常为三尖瓣反流。

最常见的,继发于三尖瓣环、瓣口扩大的三尖瓣反流,是由左心室疾病引起的,并有右心室扩大的心力衰竭所致(见表 69-1)。心衰纠正后三尖瓣反流可以减轻,但右心室扩大是永久性的。感染性心内膜炎的三尖瓣反流是由赘生物影响瓣膜的正常闭合所致(见表 69-1)。

一般不认为心肌梗死是三尖瓣反流的常见原因,除非继发于慢性充血性心力衰竭。仅有极少数病例报道,由于右心室乳头肌断裂引起三尖瓣反流。现在,右心室梗死越来越多的被认识到,并常常伴有超声心动图可见的三尖瓣反流(见第 52 章)。

人群调查中发现,有不同程度三尖瓣脱垂的人较常见。二尖瓣脱垂(mitral valve prolapse,

MVP)的病人中,有3%～54%同时伴有三尖瓣脱垂(见第68章)。报道称,三尖瓣脱垂导致严重三尖瓣反流的发生率很低。

钝性外伤,最常见于交通事故,也是三尖瓣反流典型的原因。体外心肺复苏引起孤立的三尖瓣乳头肌断裂已有个案报道。创伤性三尖瓣反流一般是由三尖瓣张量装置的一个或多个部分断裂引起,乳头肌断裂较腱索断裂更多见,少数情况下还可出现于瓣膜的撕裂。偶尔,创伤性三尖瓣反流可与室间隔穿孔同时存在。心内膜活检过程中也可以造成医源性三尖瓣反流。起搏器的放置穿过功能正常的三尖瓣或拔除永久性起搏器电极时,也可以产生轻度的三尖瓣反流。

病人对外伤性三尖瓣反流的耐受性各不相同,有报道生存时间达39年者。乳头肌断裂引起三尖瓣反流病人的耐受性较腱索断裂引起者差。腱索断裂引起三尖瓣反流的报道中,外伤为病因的多于心内膜炎的。引起三尖瓣反流的原发性先天性疾病是Ebstein畸形和瓣叶发育不良,已在第64章中讨论。

(二)肺动脉瓣疾病

获得性肺动脉瓣病变一般引起肺动脉瓣关闭不全(反流,肺动脉瓣反流)(表69-3)。极少数情况下,炎症可以使瓣膜狭窄并有反流。任何原因引起的肺动脉高压,如二尖瓣狭窄、慢性肺部疾病或肺栓塞,都能导致肺动脉瓣反流。感染性疾病,如心内膜炎、风湿热、甚至结核,也能引起肺动脉瓣反流。

表69-3 肺动脉瓣获得性疾病

肺动脉高压伴肺动脉瓣反流	**曾经行先天性病变的手术或介入治疗**
二尖瓣狭窄	**纵隔损害**
慢性肺部疾病	肿瘤
肺栓塞	动脉瘤
炎症性损害	限制性心包炎
心内膜炎	**其他**
风湿热	类癌综合征
结核	
肿瘤	
肉瘤	
黏液瘤	

肺动脉瓣狭窄(PS)是收缩期血流通过瓣膜受阻,最常见的原因是先天性异常(图69-3;见第63章和第64章)。肉瘤和黏液瘤有时也可累及肺动脉瓣,引起PS。曾为先天性肺动脉瓣疾病做的心脏手术也能造成肺动脉瓣反流。类癌综合征累及心脏可造成轻度PS及肺动脉瓣反流(图69-4)。肺动脉受压可导致瓣膜狭窄,极少情况下,肿瘤、动脉瘤所致,甚至缩窄性心包炎,也可引起肺动脉瓣狭窄。

(三)多瓣膜疾病

多瓣膜疾病包括单个瓣膜多种病变的混合[如主动脉狭窄(主动脉瓣狭窄)合并主动脉瓣关闭不全(反流)(主动脉瓣狭窄)]及病变同时累及两个或以上的瓣膜(如二尖瓣狭窄合并三尖瓣关闭不全三尖瓣反流)。风湿热仍然是引起二尖瓣、主动脉瓣同时有病的重要的原因。风湿性心脏病本身很少累及三尖瓣,三尖瓣反流多由继发于左心室失代偿的右心室扩大所致。尸检发现,典型风湿小体,即(主动脉瓣狭窄 choff body,)阿少夫小体出现在两个或两个以上瓣膜上的解剖学病变的概率很高。结缔组织病(见第84章)可同时累及二尖瓣和主动脉瓣,例如马方(Manfan)综合征引起二尖瓣关闭不全(反流)(二尖瓣反流),常常同时可观察到主动脉瓣和升主动脉的病变。老年人的钙化可发生于主动脉瓣、二尖瓣装置及二尖瓣环。最后,二尖瓣和主动脉瓣的感染性心内膜炎都可以扩展到邻近的瓣膜装置。在一项尸检研究中发现,996例风湿热病人中,有33%可观察到

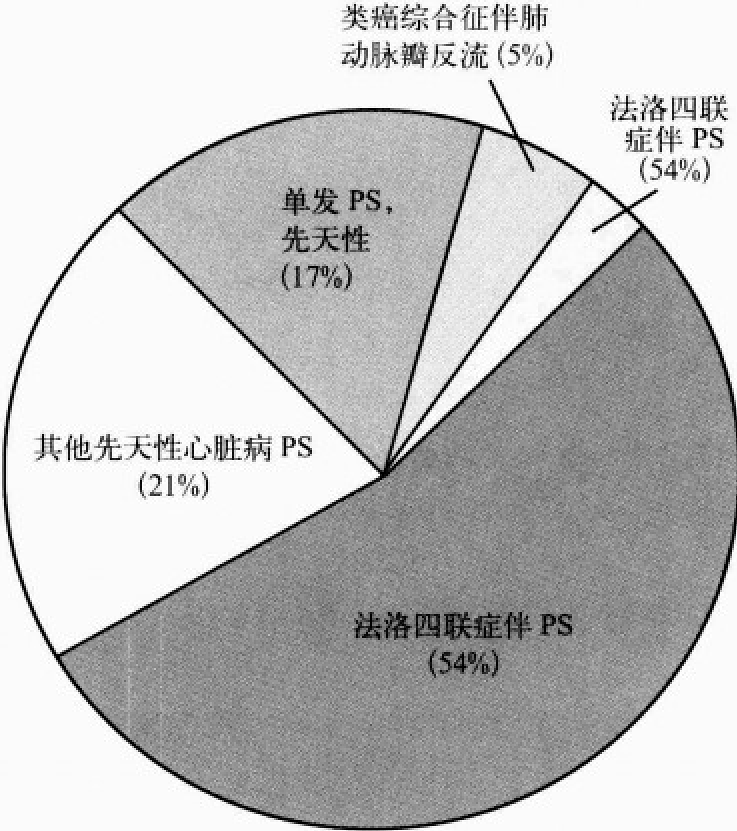


图69-3　肺动脉瓣(PV)置换的病理学表现

PS. 肺动脉瓣狭窄

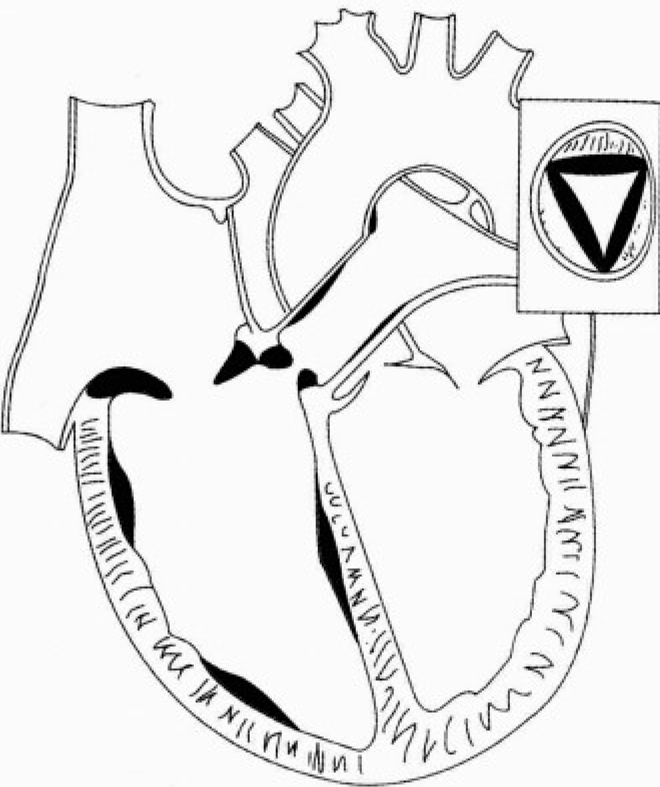
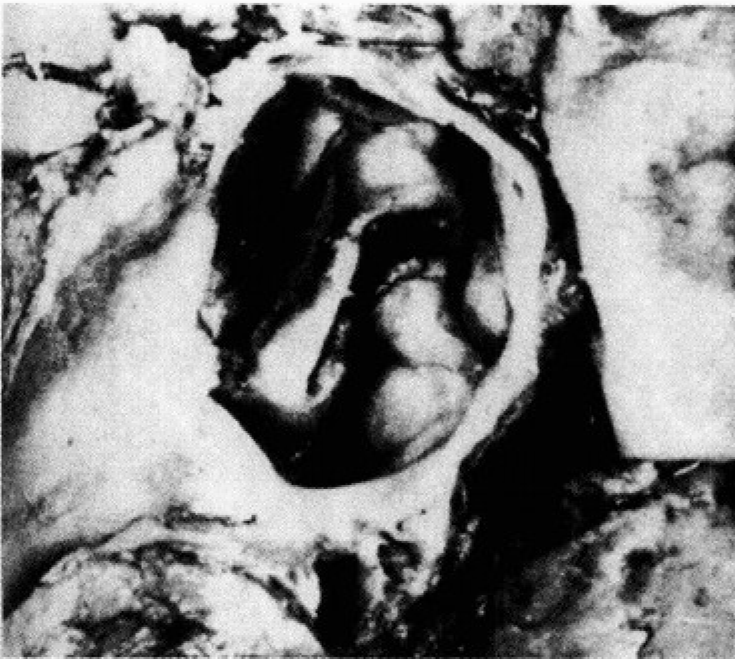


图69-4　类癌性心脏病

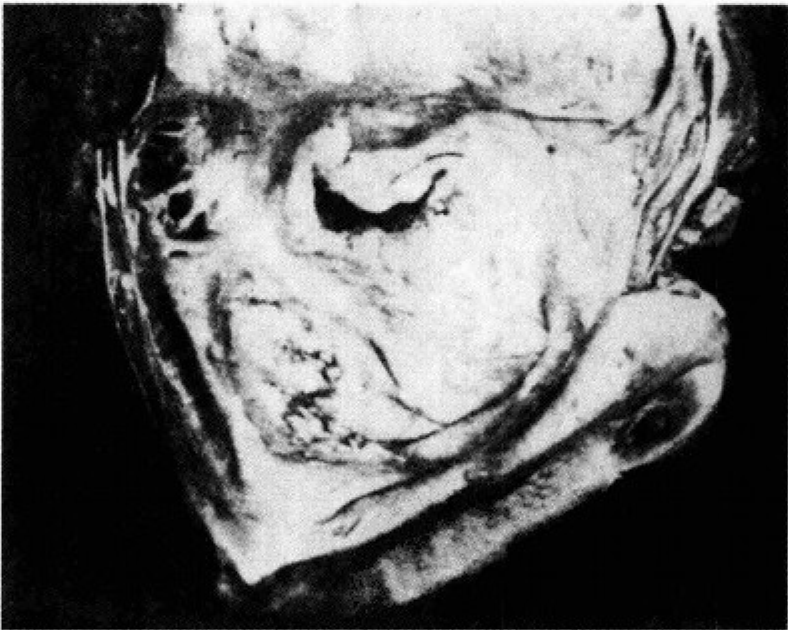
插图示肺动脉瓣狭窄。三个瓣叶增厚，瓣叶关闭不全而导致肺动脉瓣反流。右心室和肺动脉干可见纤维斑块沉积

二尖瓣、主动脉瓣两者都有病变。另一项对1 042名有风湿热病史的儿童的30年随访发现，其中50%有累及多个瓣膜的病变。Bland和Jones对699名风湿性心脏病患者进行了20年的随访；99%患者最后出现二尖瓣和主动脉瓣病变。

风湿热、黏液瘤样增生及脱垂、老年性钙化及感染性心内膜炎都可以损害二尖瓣和主动脉瓣。风湿热的炎症过程可以使瓣叶增厚及瘢痕化，最终导致瓣叶融合、纤维化和钙化(图69-5)。



A

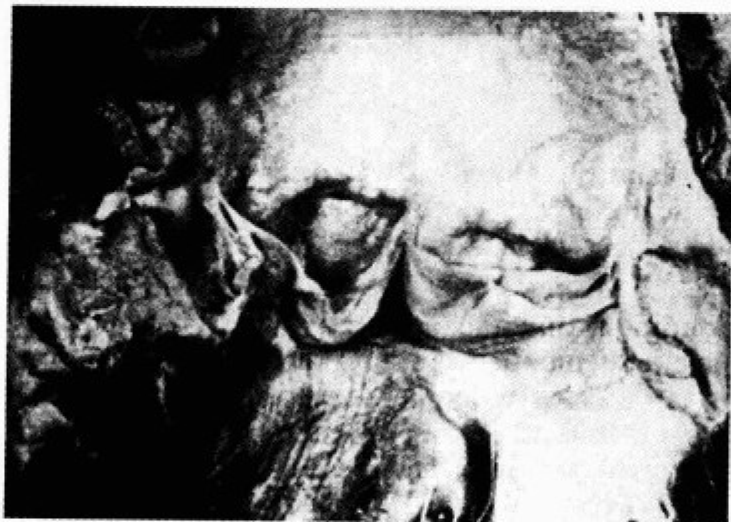


B

图69-5　一个57岁女性的风湿性主动脉狭窄、主动脉反流和风湿性二尖瓣狭窄标本

A. 关闭主动脉瓣上面观。可见主动脉瓣的三个瓣叶联合处融合，使主动脉瓣瓣口面积缩小。瓣叶缩短造成主动脉瓣反流。B. 关闭的二尖瓣上面观，左心房已打开。二尖瓣瓣叶联合处融合，瓣口面积缩小，左心房扩大，可见左心房后壁钙化(图下部)

黏液瘤样增生和瓣膜脱垂可累及所有四个瓣膜(图 69-6)。主动脉瓣反流马方综合征可出现主动脉窦和升主动脉的梭形动脉瘤(纺锤样动脉瘤);瓣环扩张、脱垂、腱索断裂及瓣环钙化都可累及二尖瓣瓣叶(图 69-7)。瓣环扩张,无论是否伴有脱垂,是引起主动脉瓣反流、马方综合征、二尖瓣反流的主要原因,但多数主动脉瓣反流马方综合征病人有 MVP。



A



B

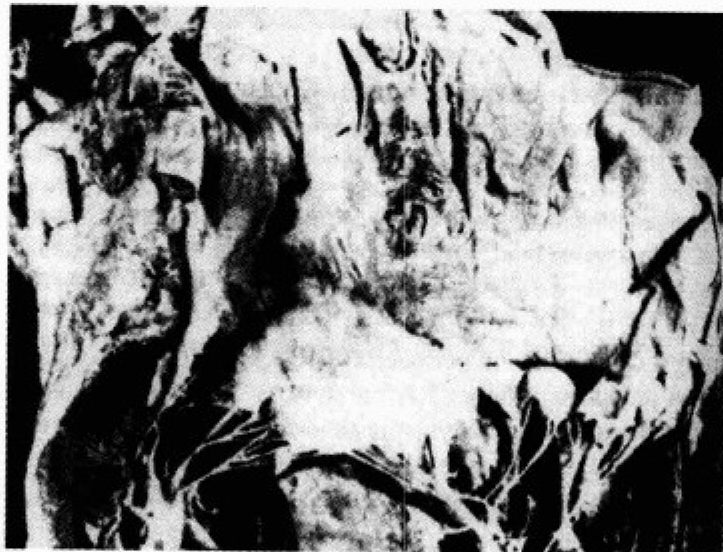
图 69-6 脱垂的二尖瓣和脱垂的主动脉瓣

A. 一名 61 岁男性的主动脉瓣标本。可见主动脉瓣右瓣冗长、脱垂。B. 一名 73 岁女性的二尖瓣标本。可见后叶(右)和前叶后部明显脱垂

老年人的瓣膜钙化可累及主动脉瓣和二尖瓣,主动脉瓣狭窄比较常见。二尖瓣环钙化(mitral annular calcification,MAC)多引起二尖瓣反流,但已证明极少有二尖瓣环钙化引起狭窄(图 69-8)。感染性心内膜炎可首先累及二尖瓣或主动脉瓣,然后通过炎症过程向邻近的瓣膜扩展(图 69-9)。



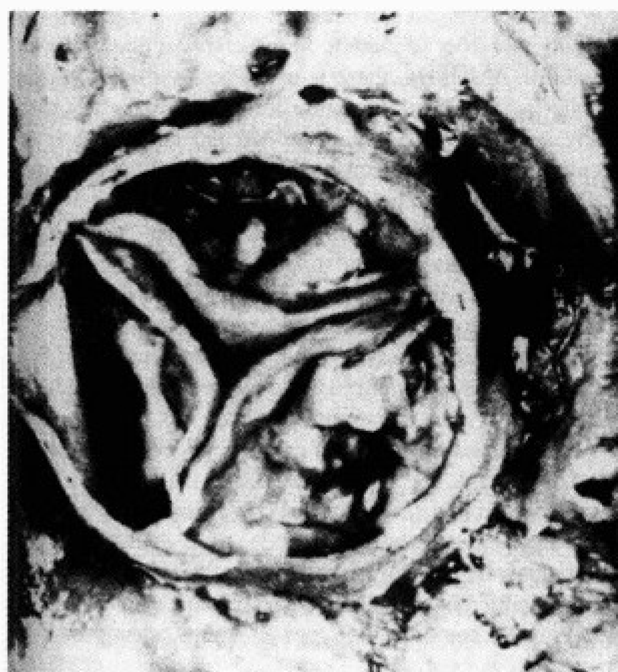
A



B

图 69-7 一名 60 岁男性的标本,可见二尖瓣松弛和局限性升主动脉夹层瘤,导致主动脉反流

A. 升主动脉和主动脉瓣。升主动脉可见撕裂导致主动脉壁内的假腔形成,假腔内可见血肿(切开的主动脉两侧均可见)。继发主动脉瓣扭曲引起主动脉瓣反流。B. 二尖瓣、左心房和左心室的一部分。二尖瓣后叶(右)可见部分脱垂



A



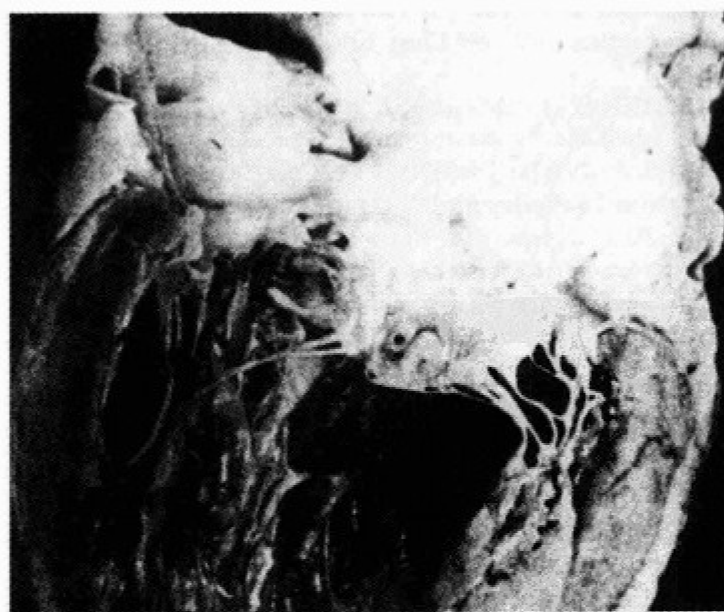
B

图 69-8　两个病人的老年钙化性主动脉狭窄和二尖瓣环钙化标本

A. 主动脉瓣。关闭的主动脉瓣上面观，可见典型的老年性钙化性主动脉狭窄。B. 左心房、二尖瓣和左心室(LV)侧壁。左心房、LV 矢状切面可见左心房、LV、二尖瓣后叶结合处的钙化团块



A



B

图 69-9　一名 36 岁男性的细菌性心内膜炎标本

A. 主动脉瓣。主动脉瓣基底部可见一个瓣叶破坏，炎症向下方的二尖瓣扩展。二尖瓣游离缘附近的心室面可见未破裂的霉真瘤的入口。B. 二尖瓣、左心房和左心室。裂片状的二尖瓣霉真瘤位于二尖瓣游离缘附近

二、病理生理学

(一)三尖瓣病变

三尖瓣关闭不全(三尖瓣反流)时,收缩期血流反流入右心房,使右心房平均压升高,反流通过静脉系统反射性的产生一个明显的 cv 波。右心室舒张期容量负荷增加,使右心室进一步扩大、舒张时室间隔向左心室侧偏移。右心室衰竭进一步升高右心房和腔静脉平均压,导致全身静脉淤血及出现右心衰竭的征象。

三尖瓣反流减少舒张期跨瓣血流量,升高右心房压力,并降低心排血量。瓣叶纤维化、僵硬及瓣叶联合处融合引起的三尖瓣狭窄,减少瓣膜有效瓣口面积。从体静脉或右心房返回 RV 的血流受阻,舒张期右心房、RV 之间出现压力阶差。正常三尖瓣瓣口面积为 $7cm^2$,当瓣口面积<$1.5cm^2$时,RV 充盈障碍。右心房平均压力高于 1.33kPa (10mmHg)时可导致外周水肿。单纯三尖瓣狭窄患者发生房颤时,右心房压较窦性心律时为高。合并有二尖瓣狭窄者,能进一步影响三尖瓣狭窄引起的血流动力学异常。三尖瓣梗阻引起 RV 血流减少,已被认为是一种对抗严重肺动脉高压的保护机制。

(二)肺动脉瓣病变

肺动脉瓣关闭不全是肺动脉瓣最常见的获得性病变(见表 69-3)。反流可能继发于肺动脉高压(肺动脉高压)或由瓣叶本身的病变引起。肺动脉瓣反流是右心室容量过度负荷所致,如原来已有肺动脉高压,则容量过度负荷和心肌肥厚并存。RV 的容量过度负荷,使舒张期心腔内容量增多,右心室每搏量增加,继而出现右心衰竭和三尖瓣反流。幸好,单纯的肺动脉瓣关闭不全一般都能耐受很长时间,而不会出现失代偿。

(三)多瓣膜病变

同时累及二尖瓣、主动脉瓣的多瓣膜病变可导致压力过度负荷、容量过度负荷或二者同时存在。存在联合瓣膜病变时,压力过度负荷通常引起 LV 向心性肥厚,甚至发生心肌衰竭。左心室容量过度负荷可由二尖瓣反流和主动脉瓣反流引起,进一步导致心室扩张和心力衰竭。二尖瓣狭窄和主动脉瓣反流同时存在时,常引起左心室容量过度负荷,并影响 LV 压力-容量做功和心肌耗氧量。

在联合瓣膜病病变的生理学认识上,重要的是一个主要瓣膜病变引起的血流动力学改变,同时可掩盖着第二个有病瓣膜的存在。二尖瓣狭窄引起左心房和肺静脉高压,即使可能同时存在主动脉瓣狭窄,最终导致肺动脉高压和右心室衰竭。尽管有二尖瓣狭窄存在,主动脉瓣狭窄仍然可以引起左心室压过度负荷和左心室肥厚。二尖瓣反流与主动脉瓣狭窄并存时,压力和容量过度负荷既引起左心室扩大又引起左心室肥厚,最终导致在左心房扩大和肺动脉压升高。二尖瓣和主动脉瓣都有反流时,产生严重的左心室扩大,伴有代偿性左心室肥厚。二尖瓣反流和主动脉瓣反流时,左心室顺应性增加,使左心房和 LV 舒张末期容量增大,而舒张末期压仅轻度升高。舒张早期或晚期充盈的异常可伴有瓣膜反流。

在所有的主动脉瓣、二尖瓣联合瓣膜病变中,随着左心室收缩力的显著降低,常可出现继发的肺淤血和肺毛细血管压力升高。二尖瓣狭窄或二尖瓣反流引起的右心房扩大,常伴有心房纤颤。二尖瓣和主动脉瓣联合病变所致的压力-容量过度负荷,常常伴有肺血流和心脏节律的变化。

三尖瓣反流通常都伴有继发于由任何主动脉瓣或二尖瓣的联合病变引起肺动脉高压的 RV 扩张。极少数情况下,室间隔缺损(VSD)的高速血流束直接通过三尖瓣也可以引起三尖瓣反流。三尖瓣狭窄几乎无例外的都伴有二尖瓣疾病,可引起右心房和中心静脉压的明显升高。

三、临床表现

(一)症状

1. *三尖瓣疾病* 因为三尖瓣关闭不全几乎都并有严重的 LV 疾病或二尖瓣狭窄,因此出现的症状包括气短、端坐呼吸和外周水肿。虽然常出现左心衰竭,但往往没有阵发性夜间呼吸困难。三尖瓣反流引起的右心衰竭,偶尔可为减轻左心衰竭症状,提供一个生理学基础。有的病人还会出现肺小动脉病变而减轻肺水肿。如果三尖瓣反流是由感染性心内膜炎引起,病人会出现热性疾病症状,可能伴有乏力和外周水肿。

三尖瓣狭窄最常见的症状是气短、乏力和外周水肿。当二尖瓣狭窄同时存在时,显著三尖瓣

狭窄可减轻气短、肺淤血和肺动脉高压的症状。

2. *肺动脉瓣疾病*　获得性肺动脉瓣病变的临床表现，主要取决于血流动力学损害的严重程度和基础疾病的情况。单纯的肺动脉瓣反流易耐受，常没有症状。严重的肺动脉高压可引起晕厥，气短和乏力。肺动脉瓣的炎症性病变可能有发热和肺部感染的症状。类癌综合征的特征性症状包括发作性面部潮红、肠蠕动增强、腹泻和支气管痉挛(见第85章)。累及肺动脉瓣的肿瘤，可由扩散或转移产生的压力而影响心脏和肺部。

3. *多瓣膜病变*　二尖瓣、主动脉瓣联合瓣膜病变最常见的主诉是气短。二尖瓣狭窄合并主动脉瓣狭窄的常见临床表现为胸部不适、心悸和晕厥。肺淤血引起心衰的症状，常包括液体潴留。心绞痛是二尖瓣反流合并主动脉瓣反流较常见的症状，当主动脉瓣反流和二尖瓣反流同时存在时可引起晕厥，绝大多数病人出现心悸。

当主动脉瓣狭窄合并二尖瓣反流时，常见的症状有心绞痛、眩晕、晕厥和心悸。主动脉瓣反流合并二尖瓣狭窄也可能出现心绞痛，但更常见的一些症状是气短、乏力，是由肺淤血和心衰引起(见第66～68章)。

(二)体格检查

1. *三尖瓣疾病*　不是由肺动脉高压引起的原发三尖瓣关闭不全的病人，颈静脉波(jugular venous pulse，JVP)上有巨大的V波，可见RV扩大、心前区隆起、右胸第三和(或)第四心音。胸骨左缘3、4肋间常可闻及长的收缩期杂音，吸气时增强。杂音一般在收缩早期和中期。但当收缩期右心房与RV之间压力阶差很小，而反流口面积很大时，可以听不到杂音(见第12章)。当舒张期大量血液流入右心室时，胸骨左缘可能闻及短的舒张期隆隆性杂音。所有这些听诊体征均随吸气增强(Rivero Carvallo's sign)。当出现右心衰竭时，平均中心静脉压升高，可见颈静脉搏动和怒张。肺动脉高压引起的三尖瓣反流，可闻及P_2增强，胸骨左缘2、3肋间有肺动脉瓣反流产生的高调递减性舒张期杂音，并随吸气增强。在三尖瓣反流合并房颤的病人，从右心室反流的血流可使颈静脉产生明显的cv波(见第12章)。肺动脉高压引起的三尖瓣反流的特征性体征是，胸骨左缘的全收缩期杂音，随吸气增强；整个收缩期RV和右心房之间都存在压力阶差。

三尖瓣狭窄(TS)常合并有二尖瓣、主动脉瓣病变。窦性心律时，颈静脉搏动可见明显a波，表明右心房收缩时右心室充盈障碍。颈部的a波可为中等度高，也可达到下颚水平。病人体位为坐位时比较便于观察。同时须结合心脏听诊以确定a波升支与第一心音同步。cv波较小，而y波降支缓慢且不明显(见第12章)。

2. *肺动脉瓣疾病*　如果肺动脉瓣关闭不全引起了右心衰竭和三尖瓣反流，颈静脉可出现明显cv波。胸骨左缘可能看见并触及右心室搏动增强。如出现肺动脉高压，沿胸骨左缘上部都可闻及肺动脉瓣区第二心音增强。获得性肺动脉瓣反流的杂音为胸骨左缘高调的舒张期吹风样杂音。这杂音可能难以与主动脉瓣反流的杂音相鉴别，但没有主动脉瓣反流的外周表现，有助于判断该舒张期杂音是来源于肺动脉瓣反流。先天性肺动脉瓣反流的特征性杂音为胸骨左缘低调的递减性杂音，杂音在P_2后即刻最响(见第12章)。

3. *多瓣膜疾病*　二尖瓣狭窄合并主动脉瓣狭窄时，左心室心尖部搏动位置可能不变，但在胸骨旁常可触及右心室收缩期隆起。多数病人可闻及Ⅰ～Ⅲ级强度不等的二尖瓣舒张期隆隆样杂音。主动脉瓣收缩期杂音常常响亮，但二尖瓣狭窄严重时也可以很轻。可能听不到二尖瓣开瓣音，有些病人也听不到二尖瓣狭窄的舒张期隆隆样杂音。

主动脉关闭不全合并二尖瓣关闭不全时，动脉舒张压通常低于70mmHg(9.3kPa)。动脉舒张压高于70mmHg的病人，常可闻及二尖瓣响亮的全收缩期杂音。如果病变以主动脉瓣反流为主，舒张早期杂音比较明显，而如果二尖瓣反流为主则主动脉杂音强度较低。二尖瓣反流可由于扩大的左心房增加了LV舒张期充盈而使主动脉瓣反流减轻。根据心肌收缩力的强弱不同，亮响的反流性杂音可能并有轻度反流，如发生心肌衰竭，很弱的杂音可能并有严重的瓣膜关闭不全。绝大多数二尖瓣反流合并主动脉瓣反流的病人，舒张期可闻及跨二尖瓣的血流杂音。如果以主动脉瓣反流为主，常常出现由大量跨主动脉瓣的前向血流产生的收缩期杂音(见第12章)。

主动脉关闭不全合并二尖瓣狭窄时，左心室

搏动点移位，且搏动时间延长，搏动力量增强。心尖部可能出现明显的舒张早期杂音，也可能由于主动脉瓣反流血流冲击狭窄二尖瓣的前叶而增强。虽然二尖瓣狭窄的低调舒张期杂音和主动脉瓣反流的舒张期血流杂音是可靠的诊断指标，但二者并存时，随着血流动力学的改变程度使这两个杂音出现变化。

主动脉瓣反流合并二尖瓣狭窄时，系统脉搏压不能完全反映主动脉瓣反流的严重程度。单纯二尖瓣狭窄病人出现明显的心尖部搏动，提示有可能合并主动脉瓣反流，但不能提示其严重程度。主动脉瓣舒张期杂音的强度，在有二尖瓣狭窄的情况下，也很少有预示主动脉瓣反流严重程度的价值（见第12章）。

主动脉瓣狭窄可能合并二尖瓣反流，心尖部全收缩期杂音是合并二尖瓣反流的有力证据，但其强度并不能可靠地提示主动脉瓣反流的严重程度。

三尖瓣反流的杂音常常在吸气时增强，与并存的二尖瓣反流杂音的鉴别可能很困难。识别三尖瓣狭窄的隆隆样杂音需要在胸骨左缘下部、吸气时仔细听诊。

（三）心电图

1. *三尖瓣疾病*　三尖瓣反流的病人常有房颤。心肌梗死引起的三尖瓣反流，可在下壁导联见到急性或慢性的心电图（ECG）改变，提示右心室梗死的ST段抬高可能出现在右心前导联。三尖瓣狭窄的特征性ECG改变为右心房扩大的大P波，而没有RV肥厚（见第13章）。

2. *肺动脉瓣疾病*　虽然没有肺动脉瓣病变的特征性变化，但已存在的肺动脉高压，可导致RV肥厚、电轴右偏和提示右心房扩大的P波改变。如肺动脉高压继发于二尖瓣狭窄，Ⅱ导联可出现有明显切迹的二尖瓣型P波（见第13章）。

3. *多瓣膜病变*　二尖瓣狭窄合并主动脉瓣狭窄，ECG的表现为左心室肥厚、左心房扩大，并常出现房颤。二尖瓣反流合并主动脉瓣反流时，也可出现相似的变化，房颤者绝大多数有LV、左心房扩大。主动脉瓣狭窄合并二尖瓣反流，表现为左心室肥厚，约半数病人同时有房颤的表现。二尖瓣狭窄合并严重主动脉瓣反流者，也可有左心室肥厚。

（四）X线胸片

1. *三尖瓣疾病*　三尖瓣反流可引起一定程度的右心房扩大，但常常并有右心室扩大。三尖瓣狭窄病人，特征性的X线胸片改变是右心房突出，而没有由肺动脉高压引起的明显的肺动脉扩大或其改变（见第15章）

2. *肺动脉瓣疾病*　肺动脉瓣反流的病人，可见肺动脉突出，右心室影增大。获得性PS，可能有主肺动脉狭窄后扩张或突出。

3. *多瓣膜疾病*　二尖瓣狭窄合并主动脉瓣狭窄时，左心房几乎总是扩大。左心室腔可能明显扩大，但右心室影常出现明显增大。两个中的任何一个位置，瓣膜钙化相对来说在X线胸片上一般都是不常见的。主动脉瓣狭窄合并二尖瓣反流的病人，心影扩大，LV和左心房也增大。二尖瓣狭窄合并主动脉瓣反流的病人，常常出现LV明显扩大。

（五）超声心动图

1. *三尖瓣疾病*　三尖瓣反流的患者，可能有收缩期瓣膜脱垂、腱索或乳头断裂或瓣叶上赘生物的征象。RV面积增大提示右心室功能受损，三尖瓣反流可能为继发性的（见第15章）。外周静脉注射对比剂的超声心动图造影，可确定跨瓣血流方向。多普勒超声心动图可评价反流的严重程度及RV收缩压（图69-10）。彩色血流多普勒成像可描绘出反流的形式及在瓣膜装置上的位置（见第15章）。

超声心动图常能记录到典型的三尖瓣狭窄，确定瓣膜的纤维化或钙化。梗阻性病变，如黏液瘤、血栓、其他肿瘤，都可以用超声心动图来识别。一例类癌综合征并三尖瓣狭窄、三尖瓣反流患者的二维超声心动图见图69-11A、B。多普勒超声心动图技术一般能很精确的评估舒张期跨瓣压差（见第15章）。

2. *肺动脉瓣疾病*　超声心动图可描绘出肺动脉瓣的解剖结构，以及内部或外部病变在瓣膜装置上的位置。有时肺动脉瓣区域可发现赘生物或肿瘤。多普勒超声心动图技术能评估反流和狭窄的严重程度，而且分析多普勒超声心动图的记录还可以估测肺动脉压力（图69-12）。彩色血流成像可以进一步证实右心室流出道反流的类型（见第15章）。

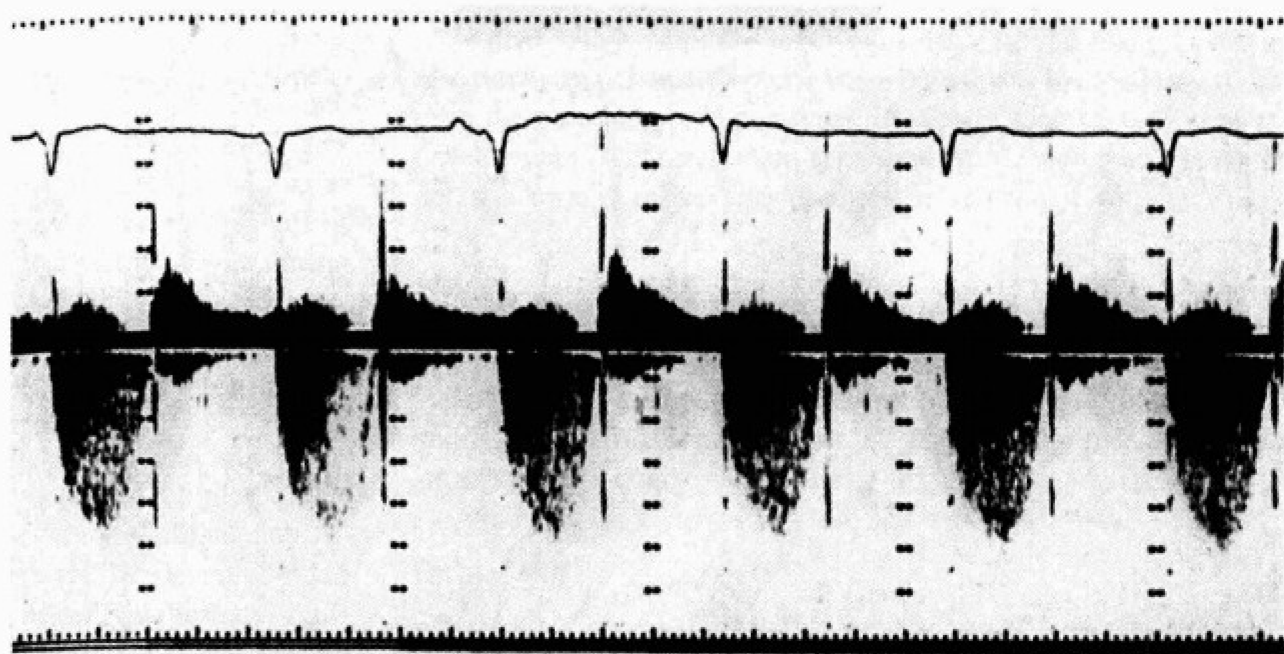
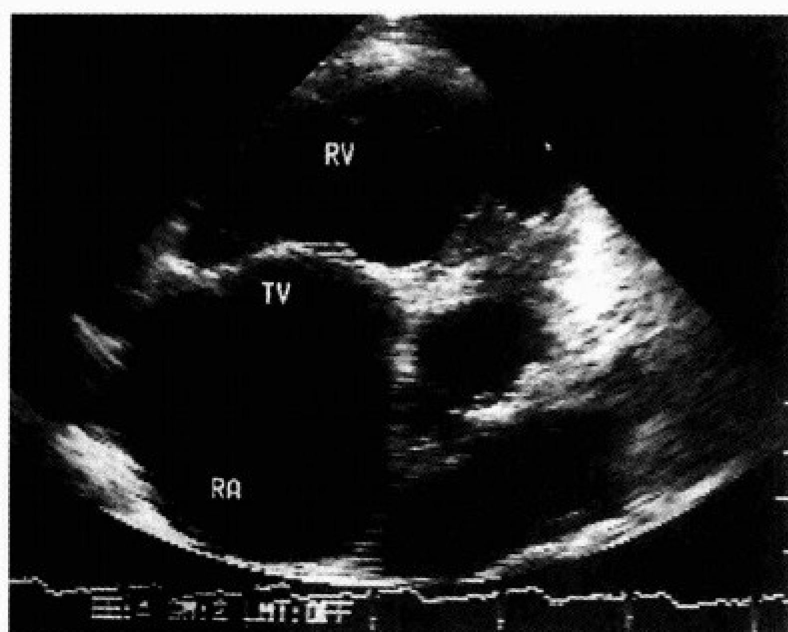
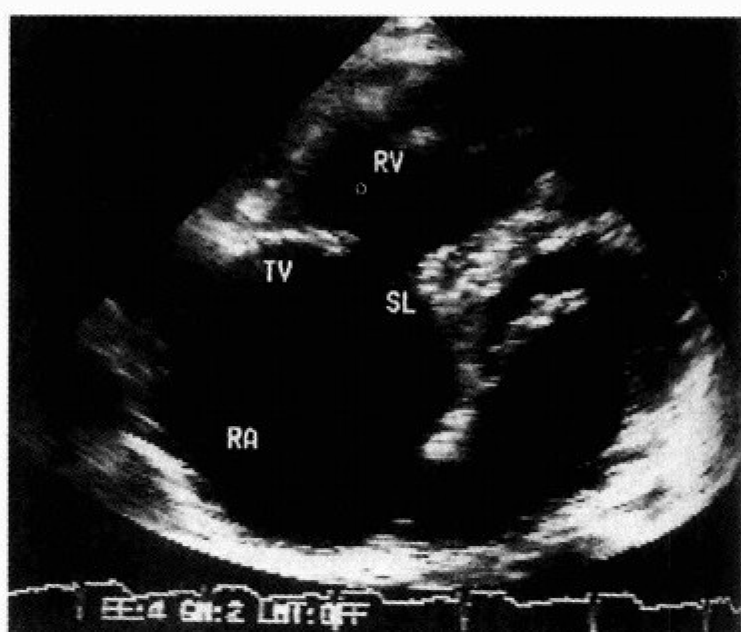


图 69-10　一个三尖瓣疾病病人的连续多普勒超声心动图记录

显示下部为三尖瓣反流，上部为三尖瓣狭窄



A



B

图 69-11　一个 40 岁的患者，诊断为睾丸类癌而没有转移的二维超声心动图

A. 表现为睾丸肿块并有Ⅲ/Ⅵ级全收缩期杂音和Ⅲ/Ⅵ级舒张期杂音；二者均随吸气增强。四腔面可见舒张期三尖瓣瓣叶增厚、狭窄。右心房扩大，房间隔膨向左侧，提示右心房压高于左心房压，与三尖瓣狭窄相符。肝脏正常，因为类癌肿瘤的激素类产物通过睾丸静脉越过肝脏直接注入下腔静脉和肾静脉。类癌肿瘤来自一种成为肠嗜铬细胞的神经内分泌细胞，这种细胞可见于胚胎肠管分化来的器官。类癌肿瘤的激素产物主要来自回肠，由于肝脏能够分解这些产物，因此类癌综合征无肝脏转移非常少见，像本病例这样的很难见到。仅有 20% 的类癌综合征出现心血管症状。RV. 右心室。B. 舒张期二维超声心动图。与 A 图为同一病人。可见三尖瓣增厚，TV 从收缩期到舒张期没有移动。这种垫片状增厚的三尖瓣正是类癌综合征的特征。类癌综合征的三尖瓣常同时有狭窄和关闭不全，瓣叶增厚且活动力和弹性都受限。SL. 隔瓣

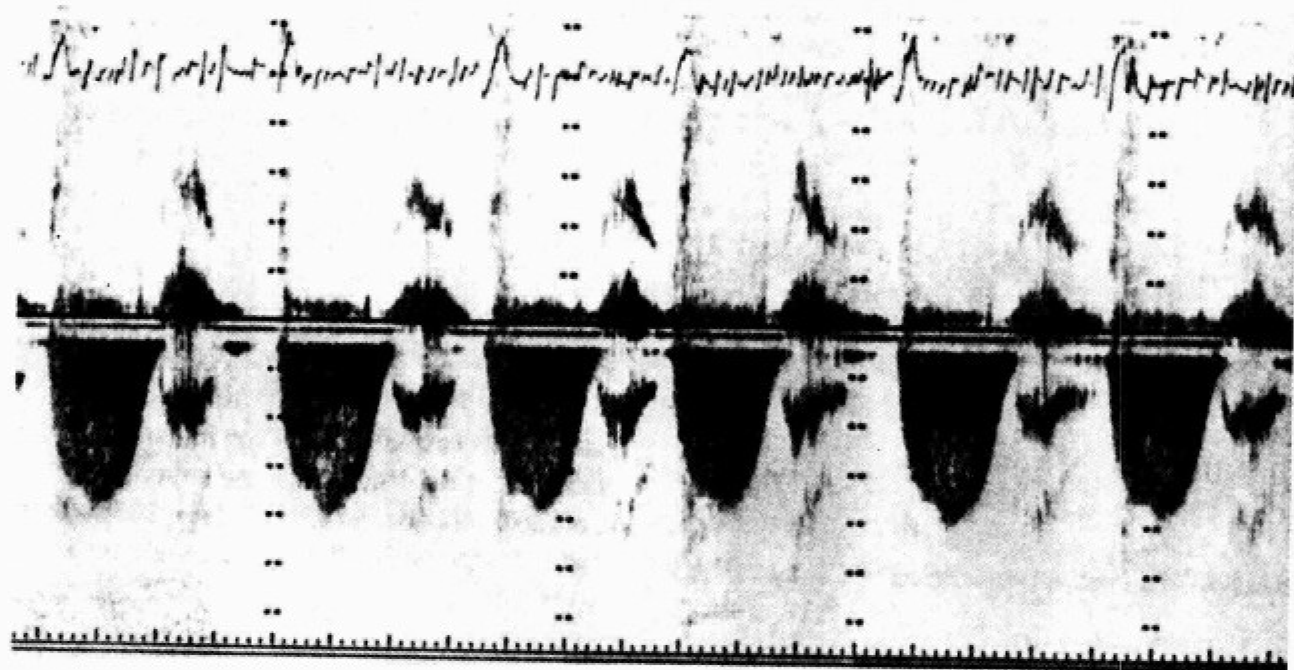


图 69-12 一个三尖瓣反流病人的连续多普勒超声心动图

根据公式可以计算三尖瓣的收缩期跨瓣压差，再加 1.33kPa(10mmHg)就可以估算肺动脉收缩压。这个病人根据三尖瓣反流的多普勒超声心动图记录，就可以估计出肺动脉高压的程度

3. *多瓣膜疾病* 超声心动图可以提供瓣膜解剖结构、心室腔大小、估测压力阶差、瓣膜大小、反流的类型以及估测心室功能等方面的信息。二尖瓣狭窄合并主动脉瓣狭窄，在超声上有特征性的表现(见第 15 章)。二尖瓣、主动脉瓣、三尖瓣的脱垂在超声心动图上也有特征性的表现，易被识别。可以证实瓣叶的数目和主动脉瓣、二尖瓣装置是否有钙化。左心房、LV、RV 面积和左心室壁厚度的测量以及左心室体积的测定对于评定容量、压力过度负荷的程度很有用。二维和多普勒超声心动图技术能准确地测量二尖瓣、主动脉瓣的瓣口面积和跨瓣压差。即使同时伴有主动脉瓣反流，只要适当的修改压力阶差的计算公式，也能得出准确的主动脉瓣跨瓣压差(见第 15 章)。彩色血流多普勒超声心动图能确定跨过二尖瓣、主动脉瓣的瓣膜反流的类型和位置。还有，多种超声心动图方法可以发现左心房、LV 的血栓形成。经食管超声心动图(见第 15 章)能够在手术过程中准确地评价人工瓣的功能和瓣膜修补的情况。结合多普勒的心腔内超声心动图现在也已投入使用，这项技术大大提高了诊断多瓣膜病变的能力。

(六)核医学技术

放射性核素心室成像(radionuclide ventriculogram，RNV)，能描绘右心房、右心室的面积，这可有助于鉴别三尖瓣狭窄和三尖瓣反流(见第 19 章)。肺动脉瓣狭窄和反流性病变时，可以估测右心室大小和功能。心肌灌注显像技术可以检出引起三尖瓣反流的右心室梗死，并可估测右心室的功能。

放射性核素心室成像还能提供静息和运动状态下 LV 功能的定量化信息(见第 19 章)。静息状态和运动后的心肌壁节段运动情况，有助于检出潜在的冠心病。由于二尖瓣、主动脉瓣联合瓣膜病变常引起肺动脉高压及 RV 功能失调，放射性核素心室成像还可用于估测右心室射血分数(见第 19 章)。

(七)心脏导管检查

1. *三尖瓣疾病* 造影中很难准确地记录三尖瓣反流，因为三尖瓣会被导管遮住，而且右心室注射造影剂时受到激惹常可引起三尖瓣反流。球囊心导管不会引起明显的三尖瓣反流，但右心房明显的 cv 波提示有三尖瓣反流，心腔内心音图可以记录到反流性杂音。

如果临床怀疑有三尖瓣狭窄，应该同步记录

右心房、RV的压力，以准确测量跨瓣压差。因为三尖瓣正常跨瓣压差<0.133kPa(1mmHg)，如果有RV向右心房的后向压力时，可能就无法记录到小的压力阶差。三尖瓣狭窄的瓣口面积一般<1.5cm²，重度三尖瓣狭窄瓣口面积<1cm²。

2. *肺动脉瓣疾病* 正侧位造影能确定肺动脉瓣反流，右心室注射造影剂可以显示肺动脉瓣，及其狭窄后扩张。主动脉根部注射造影剂有助于排除作为引起沿胸骨左缘舒张期杂音的主动脉瓣反流。但是，这二者最好的鉴别方法还是用多普勒超声心动图。

3. *多瓣膜疾病* 多数心脏联合瓣膜病变的病人，都可以行心脏导管检查，以精确的测量跨瓣压差和算出瓣口面积。这些病人一般都出现肺动脉高压，即使存在二尖瓣狭窄，LV舒张末压也常常升高(见第17章)。

大多数二尖瓣反流合并主动脉瓣反流的病人，LV舒张末压升高，中心主动脉压一般高于5.3kPa(40mmHg)。多数病人，肺动脉楔入部可记录到二尖瓣反流的v波，毛细血管和肺动脉压异常升高。

主动脉瓣狭窄合并二尖瓣反流的病人，LV舒张末压和肺动脉压升高，但压力升高的程度不一定能反映二尖瓣反流的严重程度。当二尖瓣反流较为严重时，前向心排血量减少，此时通过狭窄很严重的瓣膜却可能记录到一个"假性"低的压力阶差。二尖瓣狭窄合并主动脉瓣反流的病人，LV舒张末压异常，中心主动脉舒张压一般低于9.3kPa(70mmHg)。

在联合瓣膜病变中，造影测量所有左心室每搏量，有助于计算跨各个瓣膜的反流量。当两个瓣膜都有反流时，很难计算跨每一个瓣膜的反流量。

对于联合瓣膜病变病人，评价心室功能也很重要；在二尖瓣反流病人，射血分数可能呈假性正常或升高。在主动脉瓣反流，升高的程度较轻。测量LV收缩末压力、容量和室壁厚度可以计算出收缩末室壁张力。这个参数对于压力和容量过度负荷的情况很有用，因为收缩张末压力-容量室壁张力的计算是相对地独立于负荷情况的。

最后，35岁以上的病人，在进行心脏导管检查时应做冠脉造影，因为无症状的冠心病也可能加重LV功能不全。在进行瓣膜手术时也要考虑必要时做冠脉旁路移植术。

四、常规诊疗程序

(一)三尖瓣疾病

通过病史明确导致三尖瓣疾病的潜在的原发病，如风湿热、系统性疾病、左心衰竭。体检首先必须仔细地观察颈静脉搏(JVP)的波形。仔细听诊胸骨左缘下部的收缩期、舒张期杂音及其随呼吸周期的变化。其次，左心瓣膜异常，尤其是二尖瓣狭窄或左心衰竭的体征，也要认真观察。作为右心充盈障碍证据的外周水肿也要检查。

超声心动图是明确三尖瓣反流和(或)三尖瓣狭窄是否存在、严重程度和可能病因的最有用的非介入性检查技术(见第15章)。如果病人接受心脏导管评价左心疾病，右心血流动力学情况也要记录，如临床有指征，同步记录右心房和RV的压力(见第17章)。

(二)肺动脉瓣疾病

临床病史对于了解能引起肺动脉高压和肺动脉瓣反流的左心衰竭的病因至关重要。体检要注意观察颈动脉搏动和检查肺动脉瓣杂音。仔细观察右心大小，同时要观察合并的左心瓣膜病变和心力衰竭的体征。虽然进行ECG和X线检查能评价肺动脉、右心室流出道、右心室的情况，但最有用的非介入检查技术还是超声心动图。瓣膜的解剖、功能、反流和狭窄的程度都可以用多普勒超声心动图识别和评估。此外，影响左心的其他瓣膜病变也能得到证实。

(三)多瓣膜疾病

仔细采集病史，特别注意是否有呼吸困难、活动耐量减低、胸部不适或晕厥等症状。体检时，要特别注意外周和中心动脉的搏动及颈静脉搏动，心脏大小、心前区隆起，听诊发现也要仔细记录。记录12导联心电图，和后前位、侧位X线胸片。超声心动图用于观察瓣膜结构、测量跨瓣压差、了解反流类型、计算瓣口面积、评估心室功能和室壁运动(见第15章)。有限度的运动试验可帮助了解运动耐量并检出功能性病变、胸痛、心律失常、心室射血分数的降低或节段性室壁运动异常。如果症状不典型，而非介入性检查不能满意的了解

瓣膜病变的程度和LV功能，则是行心脏导管检查的指征。

五、自然病程和预后

(一)三尖瓣疾病

右心室高压引起的三尖瓣反流，其症状和临床进程，主要与引起右心室压力-容量过度负荷的左心病变有关。三尖瓣反流实际上总是伴发于严重的右心衰竭。三尖瓣的感染性心内膜炎，其病原体的类型影响疾病的进程和对抗生素的反应(见第81章)。

三尖瓣狭窄病人的症状，常常表现为二尖瓣狭窄的症状，有外周水肿而没有肺淤血应该想到可能存在三尖瓣狭窄。显著的三尖瓣狭窄可延缓二尖瓣狭窄典型症状的出现，会使人们低估二尖瓣梗阻的严重程度。

(二)肺动脉瓣疾病

肺动脉瓣病变，如果存在由二尖瓣狭窄或慢性肺部疾病引起的慢性肺动脉高压，病程比较长。感染性或肿瘤累及瓣膜者通常临床病程比较短。

(三)多瓣膜病变

风湿热引起的主动脉瓣、二尖瓣联合瓣膜病变，可在10年或更长时间后才出现明显杂音，再过10年或以上才会出现症状。如主动脉瓣、二尖瓣病变为胶原退行性变引起的，可在年龄较大时才出现症状。主动脉瓣及瓣环、二尖瓣及瓣环钙化引起的联合瓣膜病变，症状出现的更晚。但主动脉退行性钙化性狭窄，则可在2～3年内迅速进展(见第66章)。

六、药物治疗

(一)三尖瓣疾病

三尖瓣反流的病人，右心衰竭需要洋地黄和利尿药治疗，左心衰竭则需要用血管扩张药控制。如右心衰竭为二尖瓣狭窄引起，需要及早扩张或置换二尖瓣(见第67章)。

三尖瓣狭窄的病人，通常需要认真的检验抗生素敏感性，以便需要时给予预防心内膜炎的治疗。洋地黄、利尿药和血管扩张药对外周水肿可能效果不好。明显三尖瓣狭窄的病人，三尖瓣球囊成形术已有成功的病例报告。

(二)肺动脉瓣疾病

先天性肺动脉狭窄，最好的治疗方法通常是经导管的球囊瓣膜扩张术(见第73章和第74章)。

(三)预防与药物治疗

三尖瓣或肺动脉瓣病变的病人，都需要进行预防心内膜炎的抗生素治疗(见第81章)。如果肺动脉高压为肺栓塞引起，是进行抗凝治疗的指征(第53章)肺动脉高压的进一步治疗包括纠正左心衰竭、治疗二尖瓣狭窄或应用血管扩张药。血管扩张药对原发的肺动脉高压通常无效(见第62章)。

如果风湿热是主动脉瓣、二尖瓣联合病变的病因，则需要给予青霉素预防治疗直至35岁(见第64章)。所有病人在进行牙科操作前，都需口服较广谱的氨苄西林或红霉素进行预防。泌尿生殖系统或其他腹部操作前，须给予抗革兰阴性菌谱的抗生素(见第81章)。

(四)心房纤颤

如果发生心房纤颤，伴发系统性或脑栓塞的概率为10%～20%，因此必须给予低剂量华法林长期抗凝治疗[国际化标准比值(INR)2.0～3.0]。

发生早期的伴有血流动力学异常的房颤可给予电转复。如果电转复成功，之后给予洋地黄及抗心律失常药物预防复发(见第28章)。慢性房颤要给予洋地黄、β受体阻滞药，如有指征，还给予钙拮抗药控制。如出现症状，特别是呼吸困难、活动耐量减低、胸痛或晕厥，需要考虑手术治疗。给予足够药物治疗的前提下仍有纽约病学会(NYHA)分级的Ⅱ～Ⅲ级症状时，一般建议手术治疗。

七、手术治疗

(一)三尖瓣疾病

决定进行心脏瓣膜手术的，通常取决于主动脉瓣、二尖瓣病变的严重程度，而不是三尖瓣病变的严重程度。与三尖瓣有关的决策包括：①是否需要在二尖瓣和(或)主动脉瓣手术的同时进行三尖瓣手术；②如果需要，是进行瓣环成形术还是瓣膜置换术。有轻度二尖瓣疾病，而三尖瓣重度关闭不全的病人，可能需要进行单独的三尖瓣手术。

三尖瓣疾病的症状、临床体征的严重程度是决定其手术的指征。如果病人有三尖瓣狭窄的征象，尤其是被心脏导管或二维超声心动图证实的，可行开胸在直视下进行瓣膜分离或置换术。各种病因引起的三尖瓣狭窄，已提倡应用球囊三尖瓣扩张术。然而，该手术常发生严重的三尖瓣关闭不全。一旦发生，预后不良。

对于继发于二尖瓣狭窄的严重三尖瓣反流，必须明确反流的发病时间及肺动脉高压的程度和发病时间。如果反流严重并已持续长时间，有慢性肺动脉高压，常常是三尖瓣手术的指征。反之，如果三尖瓣反流和肺动脉高压时间较短，二尖瓣置换术能够在术后短期内降低肺动脉压，继而减少三尖瓣反流。以上两组病人中，三尖瓣瓣环成形术的应用率都在增高。

手术中见到的心脏外形，也有助于判断三尖瓣疾病的严重程度。右心房壁变薄、右心房和腔静脉中至重度扩大，提示病变较重。狭窄和反流的程度可通过右心耳的波动来判断。术中经食管超声心动图(见第15章)可以精确的了解修补后残余反流的情况。ACC/AHA关于三尖瓣反流手术治疗的指南见表69-4。瓣膜分离术治疗三尖瓣狭窄，可能达到很好的效果，可以同时行瓣环成形术以纠正瓣膜反流。瓣叶或瓣下结构病变非常重，或严重的三尖瓣反流不能被瓣环成形术缓解时，偶尔需要行瓣膜置换术。对三尖瓣反流病人，已有三种基本的重建术。第一种应用广泛，即行后叶折叠术，将三尖瓣变成一个功能性二叶瓣。De Vega提出了第二种瓣环成形术，沿着前叶和后叶行瓣环荷包缝合以缩小瓣环。第三种方法主要是由Carpentier等人提出，在瓣环的前侧、后侧放置一个大小合适的半柔韧性的环。这个环向内缩紧，均匀的支撑组织。随访发现，这些部位发生瓣环扩张，而不延及瓣叶。

表69-4　三尖瓣反流手术的选择

指　征	级别
因二尖瓣疾病需要行二尖瓣手术的病人，如同时伴有重度三尖瓣反流和肺动脉高压，同时进行三尖瓣瓣环成形术	Ⅰ
继发于其他疾病的重度三尖瓣反流或三尖瓣瓣叶异常，不适于瓣环成形术或瓣膜修补者，行三尖瓣置换术	Ⅱa
有症状而肺动脉平均压低于8.0kPa(60mmHg)的重度三尖瓣反流，行瓣膜置换或瓣环成形术	Ⅱa
因二尖瓣疾病需要行二尖瓣手术的病人，如同时伴有继发的肺动脉高压和轻度三尖瓣反流，同时进行三尖瓣瓣环成形术	Ⅱb
肺动脉收缩压低于8.0kPa(60mmHg)、不伴二尖瓣疾病、没有正规利尿治疗的，有症状或无症状的三尖瓣反流，行瓣膜置换或瓣环成形术	Ⅲ

当瓣叶和瓣下结构严重变形时，就可能不适合做重建术了。这种病例，可进行机械瓣或组织瓣置换术。三尖瓣置换术后的病人，一般建议服用华法林抗凝(见第62章)，而生物瓣最大的优势就是无需抗凝治疗。如果需用机械瓣，而且右心室腔不大，用低瓣架倾斜式盘状瓣似乎比较合适。

轻度三尖瓣反流的病人，似乎并不增加二尖瓣或二尖瓣、主动脉瓣联合手术的风险。但如果三尖瓣反流为中度至重度，则手术危险性明显增加。虽然已证明单做二尖瓣置换术后，三尖瓣反流能够得到远期的改善，但对于中度至重度的三尖瓣反流，通常还是选择同时行三尖瓣反流的手术，以改善手术后近期，这段关键时期的心脏功能。单独的二尖瓣置换术并不总是能减轻三尖瓣反流，即使是手术后数月。

一般来说，三尖瓣环成形术的近期和远期效果都优于瓣膜置换术。人工三尖瓣，血栓形成发生率较高，而且远期功能预后，都比主动脉瓣、二尖瓣置换术的要差。所有三种瓣环成形术，都已得到好的早期结果。当需要进行三尖瓣瓣膜置换术时，围手术期30d的病死率可增加到15%～20%。术前的二个因素，水肿和平均肺动脉压升高的程度，是预测长期成活率的重要指标。不同的人工瓣已用于三尖瓣瓣膜置换，其结果也不尽

相同。

由于吸毒率上升，三尖瓣的感染性心内膜炎也相对常见，其治疗主要用药物。如果强化抗生素治疗后仍发生肺动脉的脓毒栓塞，则是行三尖瓣手术的指征。已有人推荐切除瓣膜而不行瓣膜置换．对静脉吸毒者来说，新瓣膜的再次感染是个严重的问题。但是很重要的一点是，单纯的瓣膜切除术有发生心衰的重大风险，因此另一些学者已推荐行三尖瓣瓣膜置换术。

三尖瓣术后心功能常常不稳定，需根据心排血量和肺动脉压测定的结果来指导术后的治疗。经中心静脉导管滴入硝酸甘油能够有助于降低肺动脉压，前列腺素 E_1 与升压药合用也可能用于治疗严重的手术后肺动脉高压。静脉用多巴胺或多巴酚丁胺可能会增强心肌收缩力。如果心功能仍不稳定，主动脉内球囊反搏可能会降低左侧压力。肺动脉球囊反搏已用于急性右心衰竭的治疗。右心衰竭用其他方法无效时，可使用临时循环辅助装置作为 RV 的旁路。

三尖瓣手术后数月内常需服用洋地黄和利尿药。三尖瓣置换术后的病人，还需服用华法林和双嘧达莫抗凝。在此基础上加用抗血小板药物能进一步改善远期预后。倾斜式盘状瓣膜置换三尖瓣的一个严重的远期并发症就是血栓形成。有人用链激酶溶栓已成功的恢复了瓣膜功能。针对感染性心内膜炎的预防性治疗也是必要的(见第 81 章)。

(二)肺动脉瓣疾病

获得性肺动脉瓣病，很少需要进行手术。获得性原因所致的肺动脉瓣狭窄很少见。虽然很多原因都可以引起肺动脉瓣反流，但如果肺血管阻力正常，该病的血流动力学改变一般都能够耐受。有些获得性的情况，如类癌性心脏病和感染性心内膜炎，可能需要进行肺动脉瓣置换手术。但通常限于先天性心脏病术后，RV 功能不全加重的病例(见第 72 章和第 73 章)。一般选用生物瓣，因为该部位机械瓣的血栓形成率较高。现在，肺动脉瓣手术比以前增多且倾向于早期进行，因为手术后无症状性肺动脉瓣反流的病人有可能出现右心衰竭。现在，对于肺动脉瓣狭窄和肺动脉瓣反流的治疗，还可以用侵入性更小的穿刺性心脏瓣膜置换的方法，从而可能替代外科手术。

尸检所见，感染性心内膜炎累及肺动脉瓣者约占 1%。单纯的肺动脉瓣感染性心内膜炎更少见，可能为肺部感染转移所致。在一组 28 例这种病人的复习中，总病死率为 24%，所有接受手术治疗的病人全都存活。有时瓣膜切除加抗生素是最有效的治疗方法(见第 85 章)。

(三)多瓣膜疾病

多数有临床证据的二尖瓣、主动脉瓣联合病变的病人，症状都比较严重而且进展迅速。经验认为应行双瓣置换术，其医院病死率现在为 5%～10%。

一般来说，同时有二尖瓣和主动脉瓣病变时，可对狭窄或反流的二尖瓣进行修补，而不是置换(见第 67 章)。成人的主动脉瓣疾病通常需要置换瓣膜。主动脉瓣置换加二尖瓣修补术可能能够减轻症状同时提高远期生存率。再加上置换三尖瓣时，手术风险可高达 20%，但即使这样，长期预后还是明显好于有三尖瓣疾病而未行任何手术治疗病人的自然病史。对于该组病人，选择三尖瓣瓣环成形术，而不是瓣膜置换术，能大大改善病人手术后早期的结果。

二尖瓣和主动脉瓣二者引起的血流动力学紊乱都比较明显时，就容易决定同时修补或置换两个瓣膜。手术治疗的原则与单个瓣膜病变需要手术时一样。

多瓣膜手术：

(1)二尖瓣狭窄合并主动脉瓣关闭不全。当二尖瓣狭窄为主时，行穿刺性球囊二尖瓣扩张术，随着行主动脉瓣置换术(aortic valve replacement，AVR)，预期能够纠正疾病的机械状态，则可避免双瓣置换术，因为后者并发症的风险较高。

(2)二尖瓣狭窄合并三尖瓣关闭不全。如果二尖瓣结构允许行穿刺性球囊二尖瓣切开术，且病人存在肺动脉高压，那么无论症状如何，都应行瓣膜切开术。球囊二尖瓣切开术成功后，肺动脉高压和三尖瓣反流几乎都可以消失。

如果进行二尖瓣手术，则同时需要考虑三尖瓣环成形术，尤其是术前就有右心衰竭的症状或体征者，即使风险高，持续的三尖瓣反流可能需要第二次手术。超声心动图上看起来重度但没有引起右心房或 RV 舒张压升高的三尖瓣反流，通常在二尖瓣置换术后都会明显改善。

(3)二尖瓣狭窄合并主动脉瓣狭窄。如果主动脉瓣狭窄表现为轻度，且二尖瓣适于球囊切开术，则首先选择球囊二尖瓣切开术，二尖瓣切开成功后，再一次评估主动脉瓣的情况。

(4)主动脉瓣狭窄合并二尖瓣关闭不全。首先应用二维和多普勒超声心动图来评估主动脉瓣狭窄和二尖瓣反流的严重程度。注意了解左心室大小、室壁厚度和功能、左心房大小、右心功能和肺动脉压的情况。伴有症状、左心衰竭和肺动脉高压的严重主动脉瓣狭窄和二尖瓣反流(有二尖瓣的形态学改变)者，需同时行主动脉瓣置换术和二尖瓣置换或修补。严重主动脉瓣狭窄合并较轻程度的二尖瓣反流者，单行 AVR 后，二尖瓣反流程度一般会减轻，尤其是二尖瓣形态正常者。主动脉瓣置换术术中，需用经食管超声或必要时直视下观察二尖瓣情况，以判断是否需要进行二尖瓣手术。

轻至中度主动脉瓣狭窄合并重度二尖瓣反流者，因症状较重、左心衰竭或肺动脉高压，有行二尖瓣手术的指征。因为左心室前向射血量减少，可能术前很难判断主动脉瓣狭窄的严重程度。如果主动脉瓣平均跨瓣压差＞4.0kPa(30mmHg)，则需行主动脉瓣置换术。主动脉瓣跨瓣压差较低时，二维或经食管超声心动图或术中直视下观察瓣膜情况和开放程度，对于决定是否同时进行主动脉瓣置换术可能有重要意义。

参考文献(略)

见本书所附光盘



第 70 章　心脏人工瓣膜的临床应用

Gary L. Grunkemeier/Albert Starr/Shahbudin H. Rahimrtoola

（徐　勇　译　杨兴生　校）

一、心脏人工瓣膜 / 1622
(一)机械瓣膜 / 1622
(二)生物瓣膜 / 1622
二、临床结果报告指南 / 1625
(一)AATS/STS 临床报告指南 / 1625
(二)FDA 关于新瓣膜准入市场指南 / 1625
三、与瓣膜相关的并发症 / 1626
(一)瓣膜结构性退行性变 / 1626
(二)其他与瓣膜相关的并发症 / 1628
四、不同系列的报道进行比较的困难 / 1628
五、对有心脏人工瓣膜病人的处理 / 1633
(一)心室功能不全 / 1633
(二)其他心脏损伤 / 1633
(三)与心脏人工瓣膜相关的问题 / 1633
(四)治疗 / 1635

心脏人工瓣膜(prosthetic heart valvs,PHVs)可以分为两类:机械瓣膜,由质地较硬的人工材料制造,另一类是生物或组织瓣膜,来源于动物或人体的组织的柔韧的小叶片。依据人工封闭器的机械原理,机械瓣膜又可分为数种类型:①一个可以往复运动的球体;②一个倾斜的圆盘;③两片半圆形叶片。生物瓣膜的来源有:①患者自体;②其他人体;③其他种类动物。每种类型都有不同厂家的数种型号可供选择。

一、心脏人工瓣膜

(一)机械瓣膜

1. 球形瓣　这种瓣膜利用一个笼状结构设计,是第一个成功应用于瓣膜置换术的装置,大大提高了患者远期的存活率。一直应用至今天的是 Starr-Edwards 球瓣(图 70-1,插图 93)。

2. 侧倾碟瓣　1969 年制造的 Bjork-Shiley 瓣膜目前已发展了数种型号。其中一个型号,Convexo-Concave(CC),因撑杆断裂,是结构设计上失败的一个型号。但对这种不再继续使用的瓣膜的研究,仍得出了结果,因为许多置换过这类瓣膜的病人仍然存活。Medtronic Hall 瓣膜自 1977 年开始应用于临床,OmniCarbon 瓣膜 1984 年开始应用于临床。

3. 双叶瓣膜　根据双叶型设计的 St. jude Medical 瓣膜,于 1977 年制造(图 70-2A)。与球笼瓣膜和碟笼瓣膜中自由浮动的封闭器不同,双叶瓣膜的两个半圆形瓣叶,通过一个铰链装置连接于瓣环架上,瓣口开放时叶片完全打开,将血流分为 3 部分:中心区和两个周边区。目前已有数种较新型的双叶瓣膜可供选择,包括 Carbomedics 瓣膜(1986 年制造,图 70-2B),ATS Open Pivot 瓣膜(1992 年制造),On-X 瓣膜(1996 年制造)和 Mira 瓣膜(1998 年制造)。

(二)生物瓣膜

生物瓣膜包括下列多种类型:

①自体瓣膜——移植自病人自身的瓣膜,如肺动脉瓣移植至主动脉瓣。

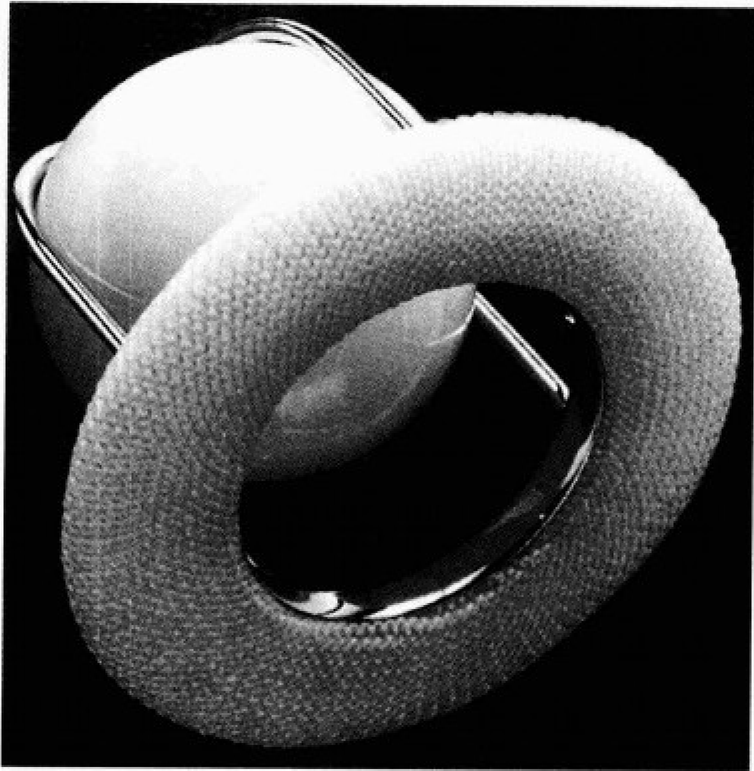


图 70-1 Starr-Edwards 球瓣

球是由硅胶聚合体制成，在硫酸钡中浸泡使其具有不透光性，工作时在钴铬合金的笼中摆动。瓣膜开放时，血流通过圆形的初级孔和球与笼架之间的次级孔。在主动脉位置，球与主动脉壁之间有第三位的孔

②同种瓣膜——移植自另一个人体，如捐献者的主动脉或肺动脉瓣移植到受体的主动脉或肺动脉位置。

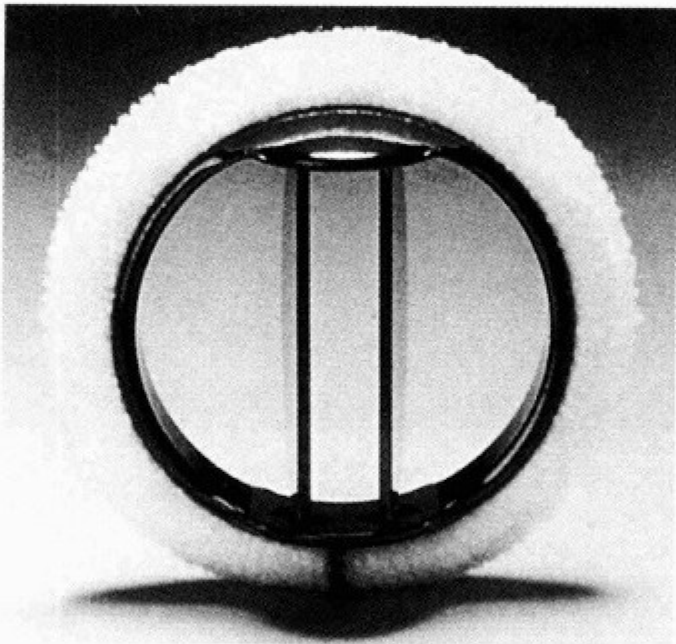
③异种瓣膜——瓣膜移植自异种体，包括完整的瓣膜(猪主动脉瓣)或异种瓣膜样组织(牛心包瓣)。

应用生物瓣膜的理由是可减小或不需要抗凝，但带来的问题是瓣膜结构的退行性变(SVD)。首例移植成功的生物瓣膜是同种瓣膜，由 Ross 和 Barratt-Boyes 在 20 世纪 60 年代早期完成的。

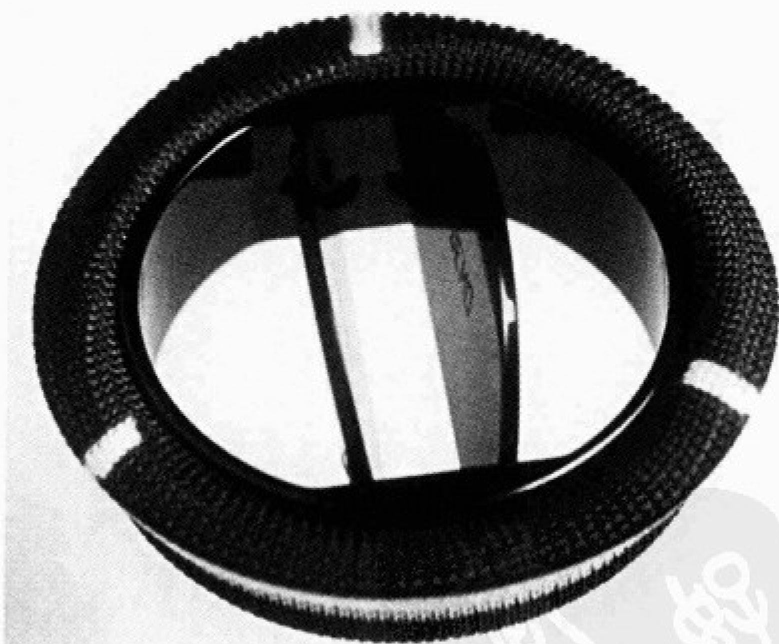
1. 自体瓣膜　肺动脉瓣的自体移植过程包括自体的肺动脉瓣移植到主动脉瓣的位置；肺动脉瓣由一个主动脉瓣或肺动脉瓣的同种移植物置换。这个技术由 Ross 在 1967 年报道，并命名，最适用于年轻患者，但需要移植两个瓣膜来解决一个瓣膜的病变。Ross 认为，在今天，这种技术已明显不同于当年，因此应称为 Ross 原则。

2. 同种瓣膜

同种瓣膜移植，在手术技能上有更高的要求。它能获得极好的血流动力学效应，无需抗凝，血栓发生率低，但不能避免瓣膜结构的退行性变(structural valve deterioration，SVD)。主动脉瓣



A



B

图 70-2 双叶瓣膜

A. St. jude Medical 瓣膜的瓣叶打开与瓣环口平面呈 85°，并依据瓣膜大小，在开始至与完全关闭，它在 55°～60°位置运动。在最初的设计瓣膜中，环架不能在缝合环内旋转，目前的设计已经可以转动，以便在手术中根据情况来调整。B. Carbomedics 瓣膜，有平的瓣叶，瓣膜开放时，与瓣环口平面成 78°～80°，关闭时呈 25°，并在缝合环表面涂布碳层以防止血栓形成

膜置换有3种手术方式：①仅在冠状动脉下部置换瓣膜；②完整的主动脉根部置换，同时移植冠状动脉；③极少部分的根部置换，连同供者的部分主动脉壁插入受者的主动脉内。

3. 猪异种瓣膜 戊二醛消毒瓣膜组织，使其具有生物可接受性，并且稳定胶原交连使其具有耐久性。Carpentier 及其同事最先应用戊二醛对组织进行防腐保存，并为来自生物器官的无功能瓣膜进行防腐保存，例如猪心包瓣膜，命名为生物瓣膜。

大多数猪瓣膜被固定在硬质或柔韧的支架上（图 70-3，插图 94），瓣叶和缝合环都附于其上。某些厂家也已设计出无支架式瓣膜，目的是想获得某些同种瓣膜具有的好处，特别是在产品的血流动力学方面的益处。他们仍应用猪瓣膜来制造这种无支架式瓣膜，但仍显示出早期支架式猪瓣膜具有的，相同的 SVD 问题。表明猪瓣膜还是猪瓣膜。与同种瓣膜一样，有3种方式移植无支架式猪瓣膜。无支架 St. jude Medical TSPV 瓣膜（图 70-4A，插图 95），Medtronic Freestyle 瓣膜（图 70-4B，插图 95），和 Edwards Prima Plus 瓣膜（插图 96）。

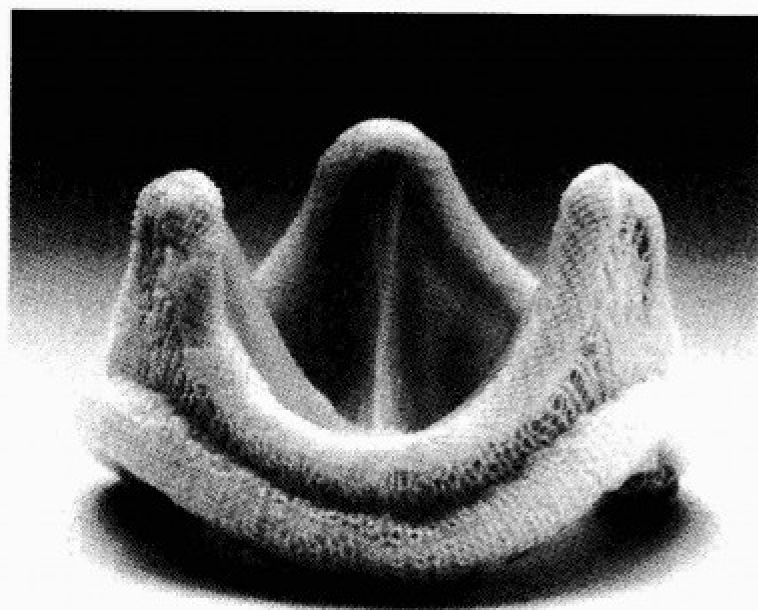
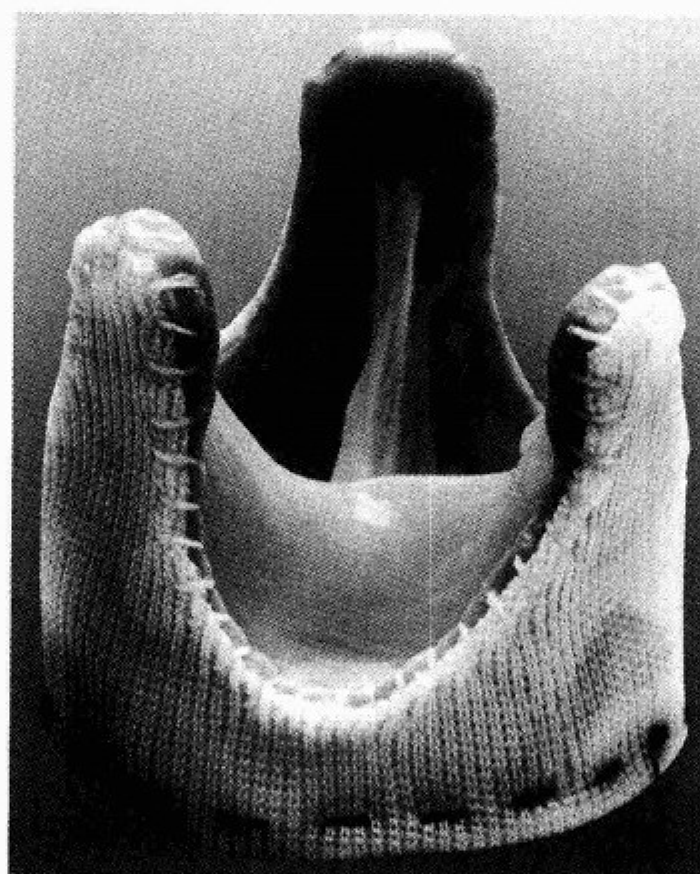
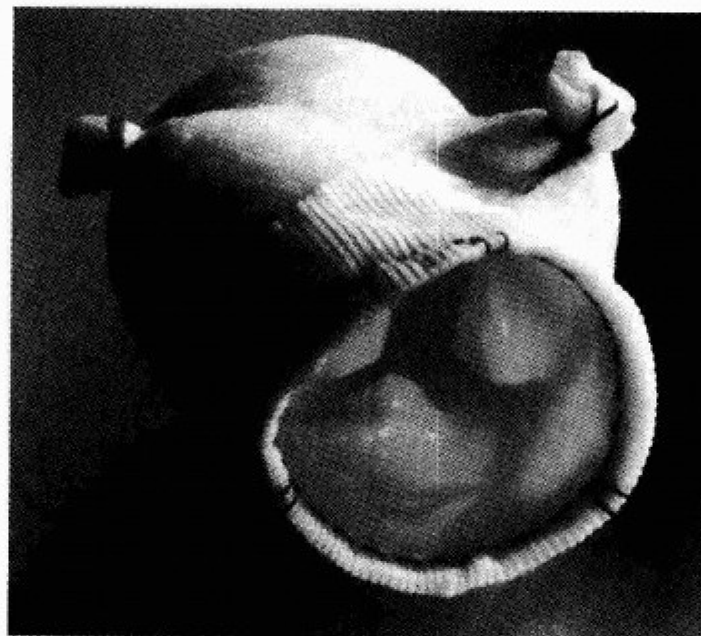


图 70-3 支架式猪瓣膜

Carpentier-Edwards Supra Annular 瓣膜，此设计适用于植入主动脉瓣环上部而非主动脉瓣环内部。它有一个低压固定的、圆锥形、上面撑开的支架，以改进瓣膜的耐久性



A



B

图 70-4 无支架猪瓣膜

St. jude Medical Toronto SPV(A)和 Medtronic Freestyle(B)无支架猪瓣膜。Toronto SPV 适用于冠状动脉下部位的瓣膜置换。Freestyle 可用于任何一种同种瓣膜移植的方法：冠脉下位部仅移植瓣膜，主动脉根部置换或包括筒式（根部）置换

4. 牛心包瓣膜 用牛心包缝制成瓣膜样结构的生物瓣膜，它比猪主动脉瓣膜打开得更完全，且能够提供更好的血流动力学效应。此外这种瓣

膜还显示出更好的耐久性，因为有一些外在组织使它更具收缩性，且固定时胶原对交键之比的含量较高。第一个心包瓣膜产品（Ionescu-Shiley，Hancock）因其早期SVD发生率高而终止使用。这归因于设计方面的问题而不是心包组织本身。Carpentier-Edwards Perimount心包瓣膜（图70-5）克服了这些设计方面的问题，并用一种独特的方法制成，在1982年应用于临床，并在1991年被FDA批准用于主动脉瓣置换，在2000年被批准用于二尖瓣置换。

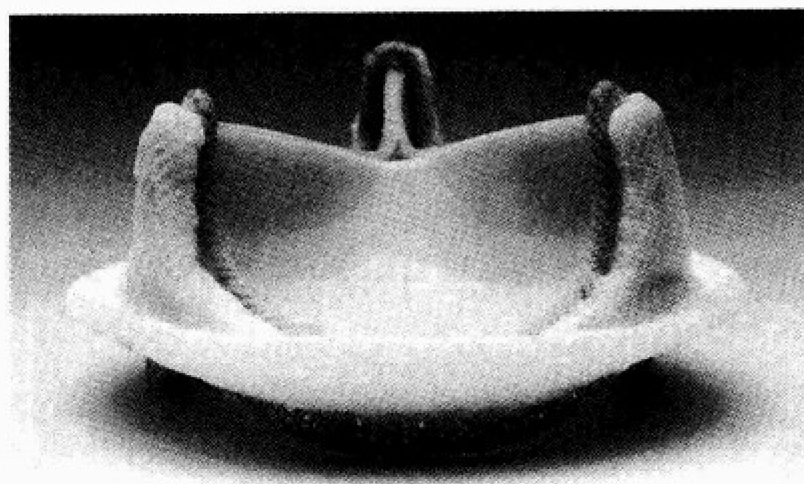


图70-5 Carpentier-Edwards Perimount心包生物制品

将瓣叶固定在支架上，并不是穿过心包缝合——这正是先前心包瓣膜的设计缺陷，而是将瓣叶锚定的支架上

5. 修补 只要情况允许，二尖瓣修补通常要优于二尖瓣置换。

二、临床结果报告指南

自1960年第一次成功移植心脏瓣膜以来，关于心脏瓣膜的临床结果的报告已不少。为了积累长期的经验，为了分析时间相关事件的需要，得用保险精算统计分析，常量风险率，Cox回归，多变量参数模型等统计方法。这些统计方法在比较由不同试验组得出的结果时所显示出的有效率，因缺乏诊断和随访方法标准而受到限制。

（一）AATS/STS临床报告指南

美国胸外科协会（American Association for Thoracic Surgery，AATS）和胸外科医师学会（Society of Thoracic Surgeons，STS）在1988年联合提出了如何界定并发症的标准，并在1996年进行了修正：

1. 瓣膜结构的退行性变，或由瓣膜本身异常引起的狭窄或反流所导致的手术瓣膜功能改变。

2. 非结构性功能障碍，包括非瓣膜自身原因引起的，并除外血栓形成及感染，而导致移植瓣膜狭窄或反流的任何异常。这包括瓣膜大小不合适，称为人工瓣膜-病人不匹配（VP-PM）。

3. 瓣膜血栓形成导致的任何血栓，在无感染情况下，附着或接近移植的瓣膜，阻塞部分血液的流出道或干扰瓣膜的功能。

4. 除外感染的情况下，发生在围手术期的早期的任何栓塞事件。包括任何新发的，暂时的或永久的，局灶或大面积神经系统异常和外周栓塞事件；非血栓成分的栓子不包括在内。

5. 出血、任何导致死亡、住院或永久损害（例如失明）或需要输血的内部或外部的大出血，无论患者是否服用抗凝或抗血小板药物，结果都一样。

6. 手术瓣膜的心内膜炎，是指手术瓣膜的任何感染。一旦出现活动性感染，瓣膜血栓形成、血栓性栓塞、出血事件、瓣周漏均可发生。但不包括其他的。

以上不良事件的后果包括再次手术，与瓣膜相关的死亡，不能解释的突然死亡，心源性死亡，总死亡率，永久性的与瓣膜相关的损害。

（二）FDA关于新瓣膜准入市场的指南

1994年FDA提出了一个关于心脏瓣膜市场准入（PMA）申请的指导性文件，强调了置信区间估计以及与客观实际比较的标准（Objective Performance Criteria，OPC）。OPC是主要并发症的发生率，代表了一个目前应用最好的瓣膜的平均数。（表70-1）

SVD未列在OPC中，因为临床市场准入研究不是用于研究瓣膜本身功能障碍的。结构上的耐久性应在体外试验中进行评价，因为在临床上机械瓣膜发生结构障碍的很少见，而对生物瓣膜的这类临床研究，通常规模较小或时间不够长，因此目前的临床研究不足以对SVD进行充分的评估。

在非结构性功能障碍中，FAD仅将瓣膜漏列在指南中，因其是最常见的一项并发症，并且得出了主要的漏与各种漏的OPC。FDA将血栓栓塞

表 70-1　心脏瓣膜置换临床估测的并发症与客观实际发病率相比较的标准(OPC)

发病率定义	OPC(%/年)	
	机械瓣膜	生物瓣膜
1. 结构性退行性变:瓣膜退行性变,磨损,应力性断裂,笼球阀脱出,钙化,瓣膜撕裂,支架移位;除外感染性或血栓性瓣膜		
2. 非结构性功能障碍:血管翳或缝合线包绕,瓣膜漏,型号不合适,溶血性贫血;除外血栓栓塞及感染	1.2	1.2
3A. 瓣膜血栓形成:经手术、尸解或临床检查证实的血栓形成;除外感染	0.8	0.2
3B. 血栓栓塞:神经系统异常,外周动脉栓塞,已知冠脉正常或年龄<40 岁的病人术后急性心肌梗死;除外菌栓,出血,术后即时的事件	3.0	2.5
4. 与抗凝相关的出血:导致死亡,卒中,手术,住院或输血的出血,病人在接受抗凝和(或)抗血小板治疗	3.5	1.4
5. 人工瓣膜心内膜炎:根据血培养,临床征象,和(或)手术前或尸解证实的组织学证据;包括与活动性感染有关的瓣膜血栓形成,栓塞,或瓣周漏	1.2	1.2

分为独立的瓣膜血栓形成和血栓栓塞,得出了与抗凝相关的大出血事件及所有出血事件的 OPC。

根根表 70-1 中所列的 OPC 的数值,FDA 规定市场准入研究要求随访的病例数至少为 800 个瓣膜。根根 OPC 的计算公式对心脏瓣膜并发症的常数风险的推测仅是一个大致估计值,但如果手术事件除外,且随访时间足够长,那么这个大致估计值是可以接受的。然而,如果这些事件发生在术中或术后,有致残性卒中的病人及家属,对此都不会特别关注。因此,所有事件均必须包括在长期随访结果中。

三、与瓣膜相关的并发症

在下列比较中,瓣膜真实失效曲线用于描述组织瓣膜耐久性,线性率用于所有其他并发症。

(一)瓣膜结构性退行性变

对于这种严重并发症有双重标准,这种并发症几乎总是导致死亡或瓣膜移除,但是早期的 SVD 通常不能被诊断,除非经无创检查技术发现,例如多普勒超声心动图。对于生物瓣膜,如果病人生存时间足够长,SVD 是不可避免的。然而对于机械瓣膜,发生率几乎是零。

1. 机械瓣膜　目前应用的机械瓣膜,SVD 发生率非常低。在生物瓣膜奇缺的情况下应用。例如 Starr-Edwards 瓣膜,在 38 年的随访中,SVD 的发生率几乎为 0;随访 100 万例病人中,仅 6 例发生 SVD,年发生率为 0.0005%。

2. 生物瓣膜　猪瓣膜、牛心包瓣膜以及同种瓣膜,SVD 发生的数据见图 70-6。在以前的研究中,病人的平均年龄约为 50 岁。Carpentier-Edwards 心包瓣膜的耐久性要优于猪瓣膜(见图 70-6,表 70-2)。用 Carpentier-Edwards 心包瓣膜的病人年龄的要高于以前用猪瓣膜的病人,目前还不清楚心包瓣膜在耐久性上的优越性可达到什么程度。

通常认为,同种瓣膜的 SVD 发生率要低于其他生物瓣膜,尽管有多个主动脉同种瓣膜的报道,其结果差异很大,且并不都是优于猪生物瓣膜(见图 70-6)。Palka 等对 570 例年龄为 48 岁±16 岁的病人研究中显示,主动脉瓣膜移植后 6.8 年,经多普勒超声心动图发现的 SVD 发生率为 72.1%。

肺动脉瓣膜被认为是主动脉瓣膜最好的替代品,特别是年轻的病人以及患有心内膜炎的病人,然而技术上较为复杂。惟一一个随访超过 10 年的研究中心的数据显示,19 年时 48.5%的病人需再次手术,除外三个医院的病人外,在 20 年时需再次手术病人为 85%。为了更充分的评价手术发生的并发症,置换肺动脉瓣的瓣膜问题,必须结合肺动脉自体瓣本身的并发症来考虑。在一项 144 例病人,平均随访时间为 4 年的研究中,15 例(10%)病人,在肺动脉位置有高的跨同种瓣梯度,经 MRI 测定为≥4.0kPa(30mmHg)[平均为 6.11kPa±2.4kPa(46±18)mmHg],其中 4 例需

再次手术。在 7 年时，肺动脉同种瓣膜狭窄为 20.3%，再次手术率为 3.3%。肺动脉同种瓣膜 SVD 发生在临床上非常重要，它是术后早期肺动脉自体瓣膜的炎症反应，并导致外源性压迫和（或）皱缩。在小儿，在心包区内肺动脉位置用有病的主动脉瓣膜可能使这一问题得到缓解。

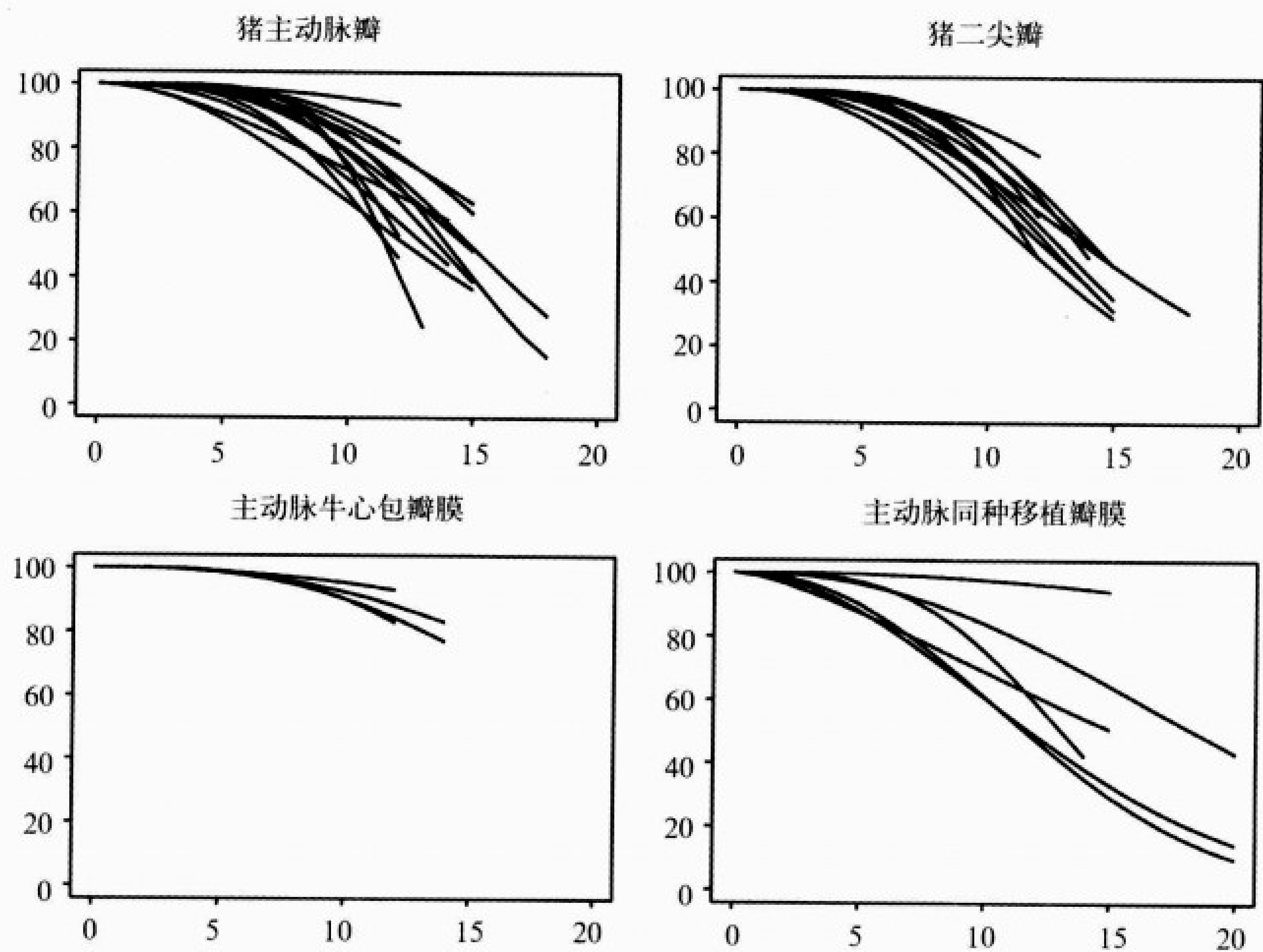


图 70-6　四种生物瓣膜的结构性退行性变

纵坐标代表 SVD 发生率，横坐标代表移植后年数，最小随访数为 400 例，且均符合 FDA 对每个瓣膜位置的要求

表 70-2　Carpentier-Edwards 心包瓣膜随访 14 年的结果

		(n=267) 保险精算率(%)
血栓栓塞/血栓形成		19±4
抗凝相关的出血		6±2
心内膜炎/败血症		7±2
瓣膜功能障碍		70±4
因 SVD 移除瓣膜	总计	15±3
	≤65 岁	24±5
	>65 岁	4±2
病死率	总计	60±3.1
	瓣膜相关的	21±3.2

3. *瓣膜的修补*　在手术时，通常认为二尖瓣修补要优于置换。对治疗细菌性心内膜炎及高龄患者的瓣膜问题，也可取得好的结果。已显示出它可以改善生存率。但在比较中也可见到一些问题（见第 67 章）。

瓣膜修补的缺陷是耐久性问题。已有报道，非风湿性瓣膜疾病中，10 年精算再手术率为 15%。在一大系列有钙赘清除及前叶瓣修补术报

道中，风湿性二尖瓣疾病再手术率从5年的25%到10年的17%不等。20岁以下病人10年再手术率为24%，20岁以上病人10年再手术率为9%。

Carpentier小组进行了一项随访时间中位数为17年（从1～29年）的长期随访，观察了从1970－1984年因二尖瓣脱垂行二尖瓣修补术的病人，它除外了缺血性心脏病及有过心脏或血管操作的病人。院内病死率为1.9%[95%置信区间(CI)0.5%～5.7%]。全组20年的病死率为53%(CI 45%～61%)；仅累及后叶瓣的病死亡为54%，仅累及前叶瓣的为54%，前后叶瓣均累及的50%。20年时，后叶瓣再手术率为3.1%，前叶瓣再手术率为13.8%，前后叶瓣为17.4%。另一项关于大多数因二尖瓣退行性变引起反流而行二尖瓣修补术的研究中。5年时无房颤病人生存率为93%(95%CI 90%～97%)，房颤病人为73%(95%CI 64%～82%)；房颤病人通常有许多其他疾病。但是多变量分析显示减小生存率的惟一预测因素是左心室功能障碍，它是通过超声心动图及左心室造影的主观的评价。

Carpentier小组还进行了一项长期随访（最长为29年），观察了从1970－1994年因风湿性二尖瓣反流行二尖瓣重建术的病人，它除外了有瓣膜损伤、器质性三尖瓣损害以及冠状动脉疾病的病人。院内病死亡2%。20年生存率为82%±18%，再手术率为45%；NYHA心功能分级为Ⅰ级和Ⅱ级病人，房颤发生率分别为53%和96%。虽然主动脉瓣修补的早期结果已有报道，但仍须进一步随访来评价远期结果。

（二）其他与瓣膜相关的并发症

一个关于心脏人工瓣膜的综述总结了每一个瓣膜的每一个并发症，结果显示差异很大。可是与病人相关因素在心脏人工瓣膜并发症的发生中，起重要的决定性的作用。在172个系列心脏瓣膜的研究中，总共包括了335 485个瓣膜，在63 531个瓣膜中，每年血栓栓塞发生率为0%～7.5%，血栓形成率为0%～0.6%，出血率为0%～9.3%，感染率为0%～1.7%，瓣周漏为0%～2.8%。在直接比较事件发生率时应谨慎，理由包括应用线性率的简单化，并发症的不同界定以及不同系列间病人的不同特点。

四、不同系列的报道进行比较的困难

用于相同瓣膜的组织瓣膜的耐久性，在以往的报道中，存在着很大差异。这种差异也同样发生在其他并发症中。图70-7～图70-10显示了不同系列中相同瓣膜血栓发生的明显差异。这种差异主要是由于系列的不同，而不是瓣膜型号。它包括下列相关因素：

1. 病人——年龄，心室功能，合并疾病。

2. 研究中心——手术差异，术后药物治疗，随访的方法、频率、是否完全，并发症的定义的不同。

3. 数据分析中的问题——许多已知的病人的相关因素影响血栓栓塞。曾报道房颤病人与老年人卒中的发生率与瓣膜置人者相同。在许多系列的报道可应用时，标准的定义失效或未被应用。

4. 公布的数据——这些报道仅描述了移植瓣膜中的一小部分，且不是具有代表性的亚组。

各种偏见都能影响报道的结果。例如，选择的偏见可出现在数据的采集和分析上，以及报告的决定中；报告中的偏见只是描述对此系列趋向的好或坏，或认为不是典型的结果。

重要的临床随机研究：尽管随机研究在自身研究中有理想的可靠性，或提供了不同中心间特定瓣膜置换的比较，但它们缺乏研究之外的可靠性，或对研究之外的病人的广泛可行性。心脏瓣膜的随机研究还存在逻辑、财力及伦理上的问题。结果导致关于瓣膜的随机研究较少，而那些已存在的，规模也较小，所以其所得结果必须与细致的观察研究相结合，才能有较合理的解释。

有两组已报道的大型随机临床研究，分别是“爱丁堡心脏瓣膜临床随机研究”和“退伍军人管理协会关于心脏瓣膜病的研究”(VA试验)。两项研究都对机械瓣膜和猪生物瓣膜进行了比较。

爱丁堡研究比较了Bjork-Shiley标准瓣膜和由Hancock起始Carpentier-Edwards继续研制的猪瓣膜。它包含了对211例主动脉瓣膜置换和261例二尖瓣膜置换患者，5年和12年的保险精算比较。作者们得出的结论是无再手术的生存率，机械瓣膜患者高于生物瓣膜者，但机械瓣膜的出血风险高于生物瓣膜。必须指出的是随访头5年内的出血未包括在结果内。

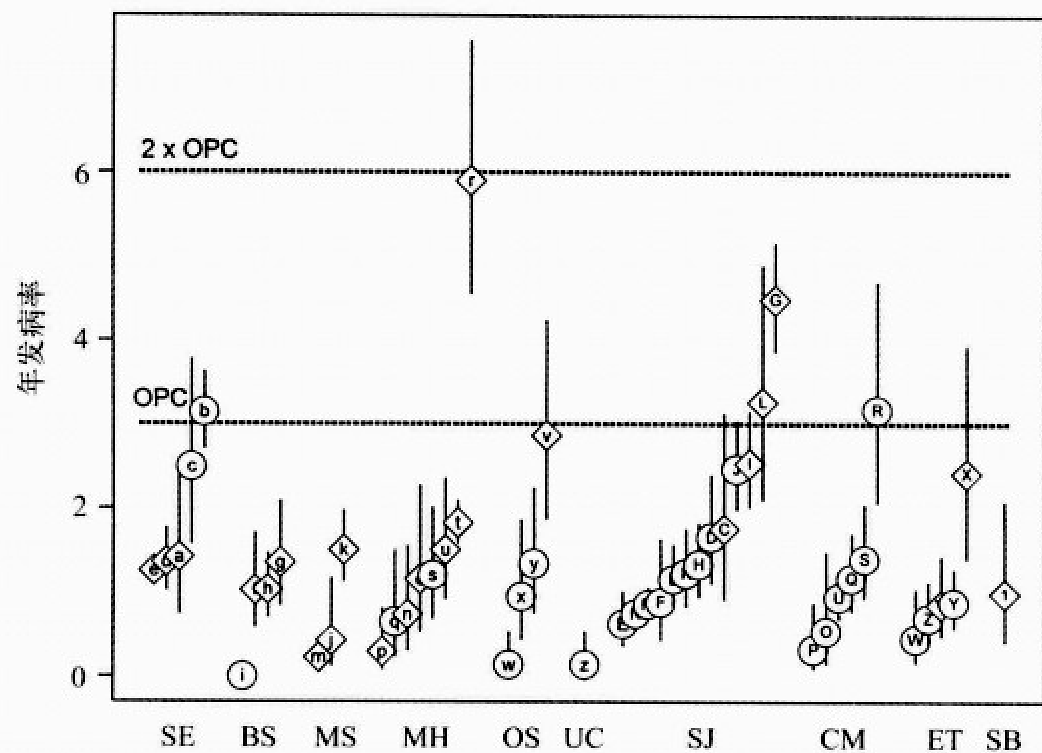


图 70-7 主动脉机械瓣膜血栓发生率

每一个开口的标记代表一个不同的系列，标记的高度是该系列的线性率。垂直标记条显示 95%置信区间。下面的虚线代表 FDA 的客观实际标准（OPC）的高度，一种新瓣膜要进入市场，其置信度上限必须低于两倍的 OPC（上面一条虚线）。菱形标记表示早期事件及晚期事件的总发生率，圆形仅表示晚期事件的发生率。标记内的字母代表不同的系列的发表而被引用的文献。根据瓣膜的型号将各个系列分为不同的组，用横轴下方的两个字母简写表示。SE(Starr-Edwards). 笼球瓣膜；BS(Björk-Shiley). 斜碟瓣膜；MS(Monostrut). 斜碟瓣膜；MH(Medtronic Hall). 斜碟瓣膜；OS(Omniscience 及 OmniCarbon). 斜碟瓣膜；UC(Ultracor). 斜碟瓣膜；SJ(St. jude). 双叶瓣膜；CM(Carbomedics). 双叶瓣膜；ET(Edwards Tekna 及 Duromedics). 双叶瓣膜；SB (Sorin Bicarbon). 双叶瓣膜引自：Grunkemeier et al

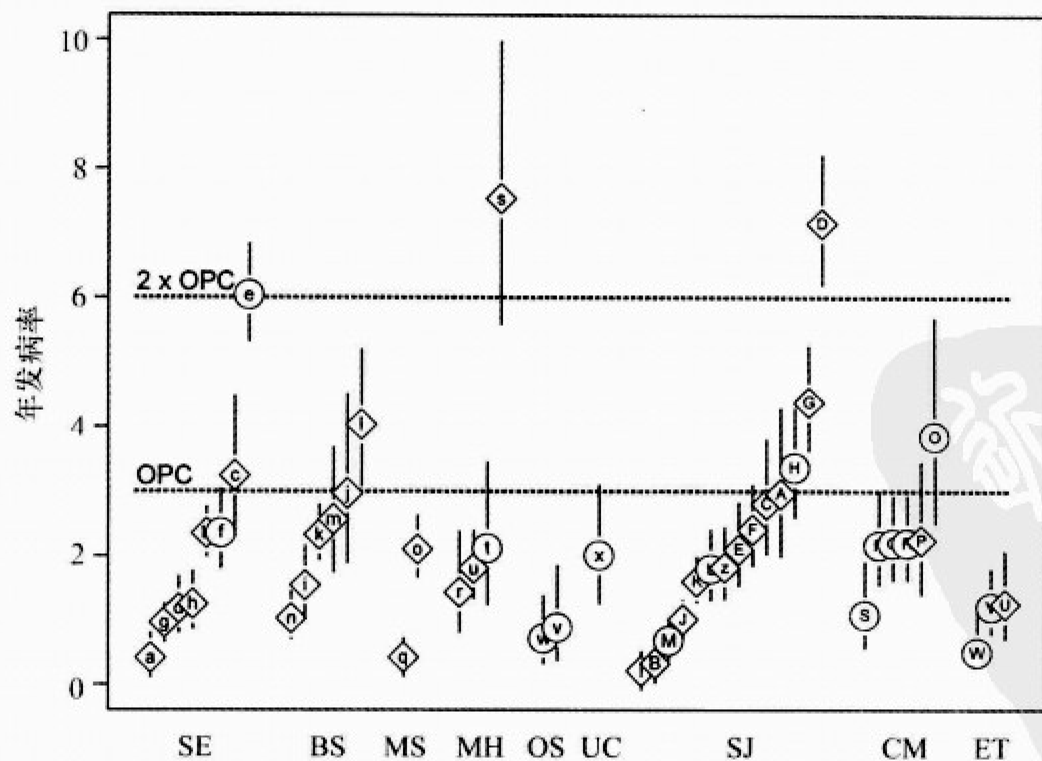


图 70-8 二尖瓣机械瓣膜血栓发生率

标记解释和瓣膜型号简写见图 70-7

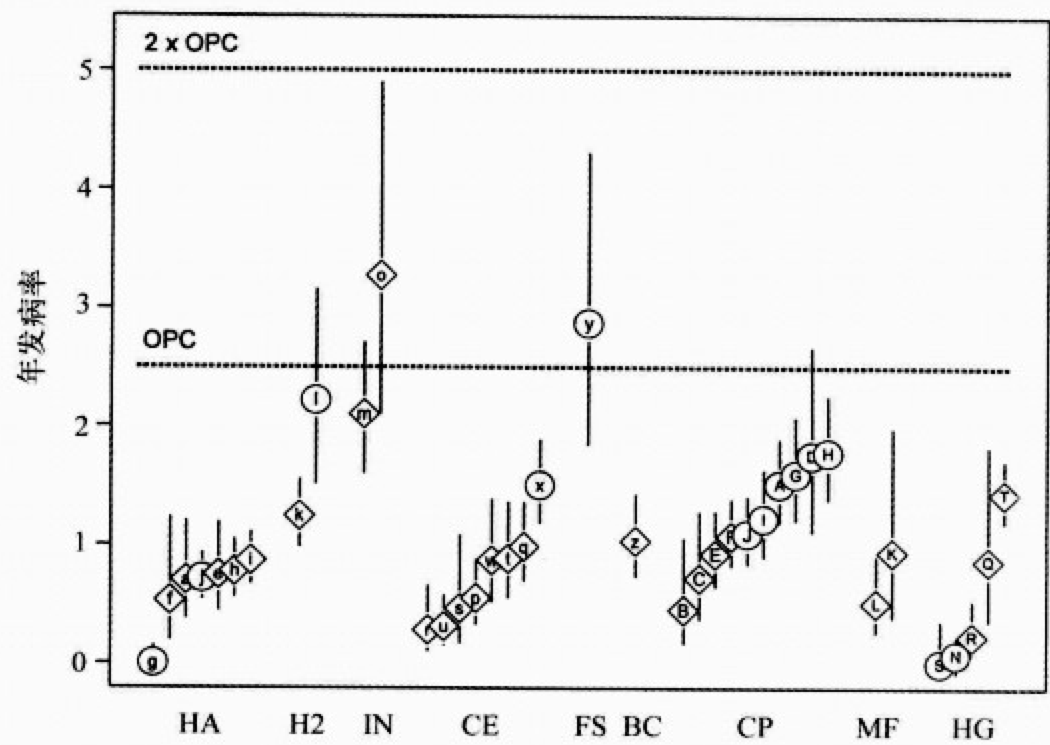


图 70-9 主动脉瓣生物瓣膜血栓发生率

标记解释见图 70-7。瓣膜型号简写：HA(Hancock 1 和 Modified Orified)猪瓣膜；H2(Hancock Ⅱ)猪瓣膜；IN(Intact)猪瓣膜；CE(Carpentier-Edwards)猪瓣膜；FS(Freestyle)无支架猪瓣膜；BC(Biocor)无支架猪瓣膜；CP(Carpentier-Edwards Perimount)心包瓣膜；MF(Mitroflow)心包瓣膜；HG. 同种瓣膜

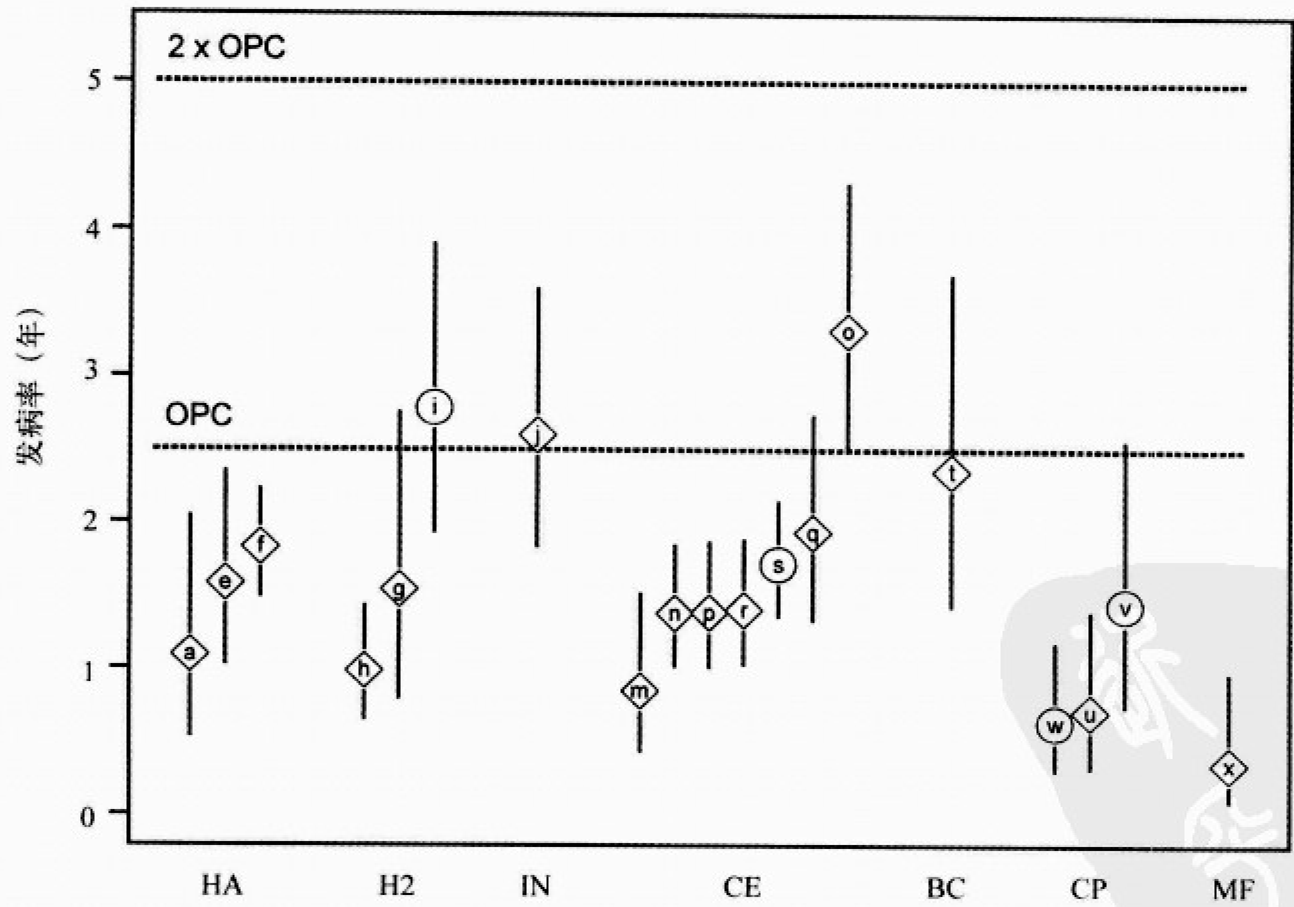


图 70-10 二尖瓣生物瓣膜血栓发生率

标记解释见图 70-7，瓣膜型号简写见图 70-9

VA 研究比较了 Bjork-Shiley 标准瓣膜和 Hancock 改良孔（主动脉瓣膜 21～23mm）或 Hancock 标准猪瓣膜（其他尺寸）的结果。表 70-3 包含了 15 年内终末变量的保险精算比较。这项长期随机研究的主要发现如下：①主动脉瓣置换术（AVR）使用机械瓣膜，死亡率和再手术率均较低；②两种生物瓣膜应用于二尖瓣置换术（MVR），术后随访死亡率无明显区别；③在使用机械瓣膜的患者中，无原发性瓣膜衰竭发生；④行主动脉瓣膜或二尖瓣膜置换术后，原发性瓣膜衰竭的发生，多见于使用生物瓣膜者，尤其是病人年龄<65 岁；⑤在年龄>65 岁的换瓣膜患者中，使用生物瓣膜或机械瓣膜，其原发性瓣膜衰竭的发生率无明显差别；⑥使用生物瓣膜者，出血发生率较低；⑦在其他与瓣膜相关的并发症中，如血栓栓塞与其他并发症等，两种瓣膜无明显区别。

表 70-3　临床随机研究 15 年后，所有病因的死亡概率、任何瓣膜相关并发症的死亡概率、个体瓣膜相关并发症的死亡概率的比较

	主动脉瓣置换			二尖瓣置换		
	机械瓣膜	生物瓣膜		机械瓣膜	生物瓣膜	
事件数	n=198	n=196	P	n=88	n=93	P
死亡数 #	(66±3)%*	(79±3)%	0.02	(81±4)%	(79±4)%	0.30
并发症 *	(65±4)%	(66±5)%	0.26	(73±6)%	(81±5)%	0.56
体栓塞	(18±4)%	(18±4)%	0.66	(18±5)%	(22±5)%	0.96
出血	(51±4)%	(30±4)%	0.000 1	(53±7)%	(31±6)%	0.01
心内膜炎	(7±2)%	(15±5)%	0.45	(11±4)%	(17±5)%	0.37
血栓形成	(2±1)%	(1±1)%	0.33	(1±1)%	(1±1)%	0.95
瓣周漏	(8±2)%	(2±1)%	0.09	(17±5)%	(7±4)%	0.05
再手术	(10±3)%	(29±5)%	0.000 4	(25±6)%	(50±8)%	0.15
瓣膜衰竭+	(0±0)%	(23±5)%	0.0001	(5±4)%	(44±8)%	0.0002

n=随机病人数；* 瓣膜相关并发症；± 原发性瓣膜衰竭　# 所有病因的死亡数

而爱丁堡研究组的再手术率较高。这种差别可以部分用两组研究对象构成的不同来解释。爱丁堡研究组的病人：①年龄较轻，用抗凝药较少，试验头 5 年，从两组研究的 12～15 年保险精算事件发生率比较可以看出，VA 研究组的出血和血栓栓塞发生率较高，对于轻微的出血无记录；②包含女性和一些双瓣膜置换的病人；③二尖瓣置换术所占比例高于 VA 试验组。VA 研究组的最新结果显示，在主动脉瓣置换术中，机械瓣膜病人的生存率优于生物瓣膜者，因为生物瓣的退行性变率较高（23% vs 0%；P<0.000 1）；VA 研究组中行主动脉瓣置换术患者的比例远远多于爱丁堡研究组，动脉瓣置换术患者的比例远远多于爱丁堡研究组。

（1）选择瓣膜的标准

因为对各种不同瓣膜及瓣膜型号间所研究的结果差异很大，所以不可能将各种瓣膜依据其并发症发生率进行排列。但在瓣膜选择上有一些大家推荐的建议（表 70-4 和表 70-5）。有篇综述认为，可依据患者年龄（评估其瓣膜结构性退行性变率 SVD）和患者可使用华法林抗凝治疗的情况决定使用何种瓣膜（图 70-11）。

表 70-4　推荐置换机械性人工瓣膜的建议

指征	分级
1. 预期寿命长的患者	Ⅰ
2. 患者在其他瓣膜位置已置换过机械瓣膜	Ⅰ
3. 有肾衰竭、行血液透析或高钙血症的患者	Ⅱ
4. 有血栓栓塞危险因素，需接受华法林治疗的患者	Ⅱa
5. AVR 年龄≤65；MVR 年龄≤70	Ⅱa
6. 因生物瓣膜血栓形成，需再次行瓣膜置换术者	Ⅱb
7. 不能或不愿接受华法林治疗的患者	Ⅲ

危险因素：房颤、严重的左心室功能障碍、有血栓栓塞病史、高凝状态

年龄作为置换生物瓣膜的一个考虑因素是因为 65 岁以后生物瓣膜的结构性退行性变率大大降低，而出血概率将增加

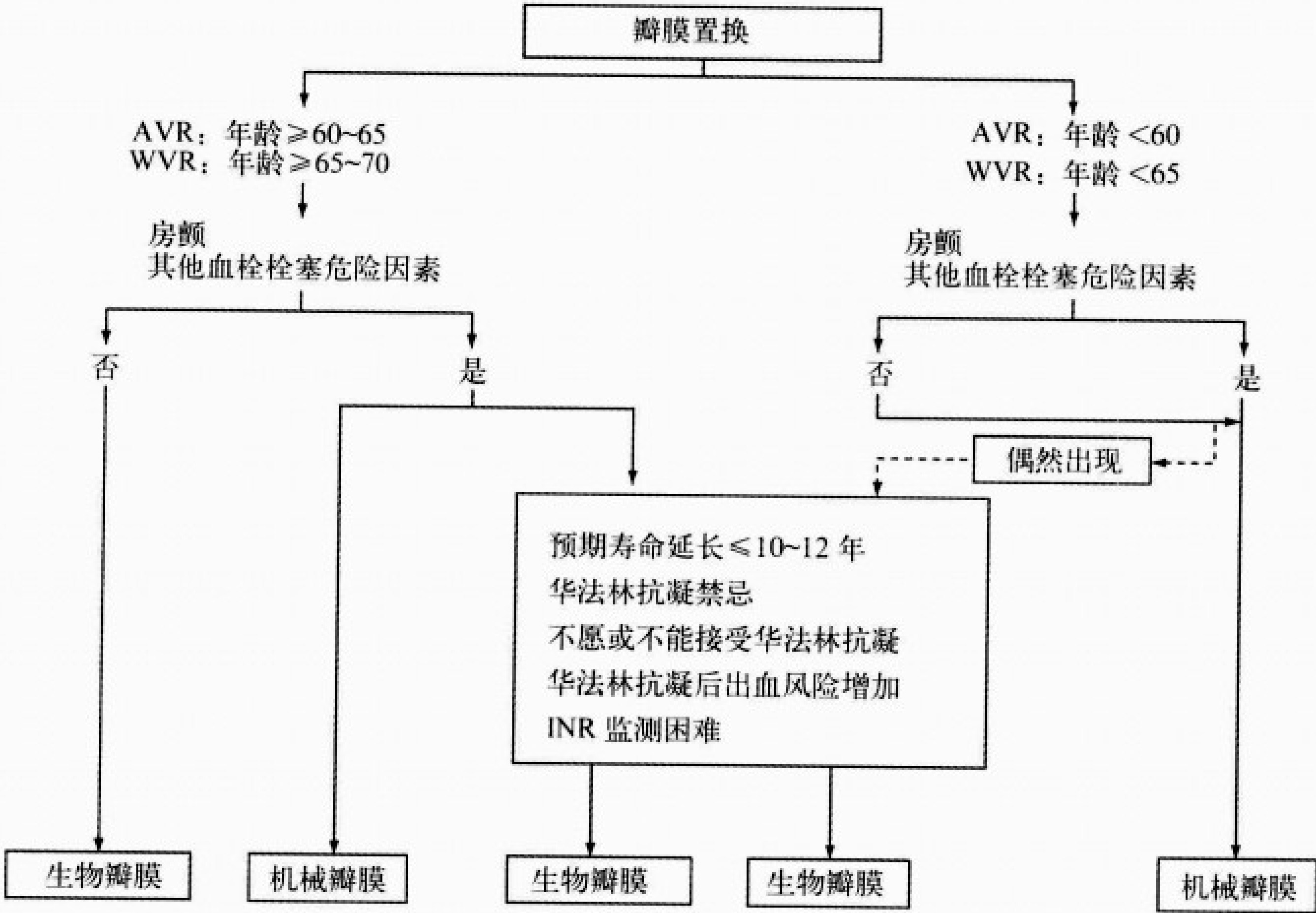


图 70-11 根据患者年龄及危险因素，推荐选择心脏瓣膜的建议

表 70-5 推荐置换生物瓣膜的建议

指征	分级
1. 不能或不愿接受华法林治疗的患者	Ⅰ
2. 年龄≥65 岁，无血栓栓塞危险因素而需行 AVR 者	Ⅰ
3. 对华法林抗凝可能存在依从性问题者	Ⅱa
4. 年龄>70 岁，无血栓栓塞危险因素而需行 MVR 者	Ⅱa
5. 因机械瓣膜血栓形成，需再次行瓣膜置换术者	Ⅱb
6. 年龄<65 岁	Ⅱb
7. 有肾衰竭、正在进行血液透析或有高钙血症的患者	Ⅲ
8. 正在成长的青少年	Ⅲ

危险因素：房颤、严重的左心室功能障碍、有血栓栓塞病史、高凝状态

年龄作为置换生物瓣膜的一个考虑因素是因为 65 岁以后，生物瓣膜的结构性退行性变大大降低，而出血概率将增加

（2）肾功能衰竭：对肾功能衰竭病人，推荐使用心脏机械人工瓣膜，因为生物瓣膜的 SVD 发生率较高，但这一提议很有争议。Renal Data System 对 5 858 例正在进行肾透析患者的研究表明，瓣膜置换的住院病死率为 20%，且机械瓣和生物瓣病人的病死率无明显区别，在 1、2、5、10 年，其病死率分别为 45%、60%、72%、85%、95%。大约 50%死亡的病人是心源性的，但未提供心源性死亡的性质或只是说是由 SVD 引起的心源性死亡。这种等于或高于单纯药物治疗很高的病死率，提醒我们重要的不是对人工瓣膜的选择，而是对适合于换瓣的病人的选择。

年轻女性：对于一个有生育要求且需要换瓣膜的年轻女病人，她既可以选择机械瓣膜，也可以选择生物瓣膜，因为同种瓣膜和生物瓣膜的 SVD 发生率基本相似。另外，利用 Ross 超过 10 年的程序数据进行自动分析得出的结果也是相互矛盾的。机械瓣膜最大的缺点是需要长期服用华法林，且可导致华法林胚胎病（在密切检测华法林治疗时，其发生率为 0%～3%）。生物瓣膜在怀孕及产后不久，其 SVD 发生率高达 24%，10 年发生率为 55%～57%，另外，因 SVD 所致的再次手术，手术病死率为 3.8%～8.7%。在怀孕的头6～12 周及最后 2 周，静脉使用肝素钠代替华法林，可减少华法林胚胎病的发生率，且可减少生产中母亲及胎儿的出血。目前对于使用低分子肝素的研究资料还较少。对于人工瓣膜的选择应该是病人、心内科专家、心外科专家共同决定（图 70-12）。

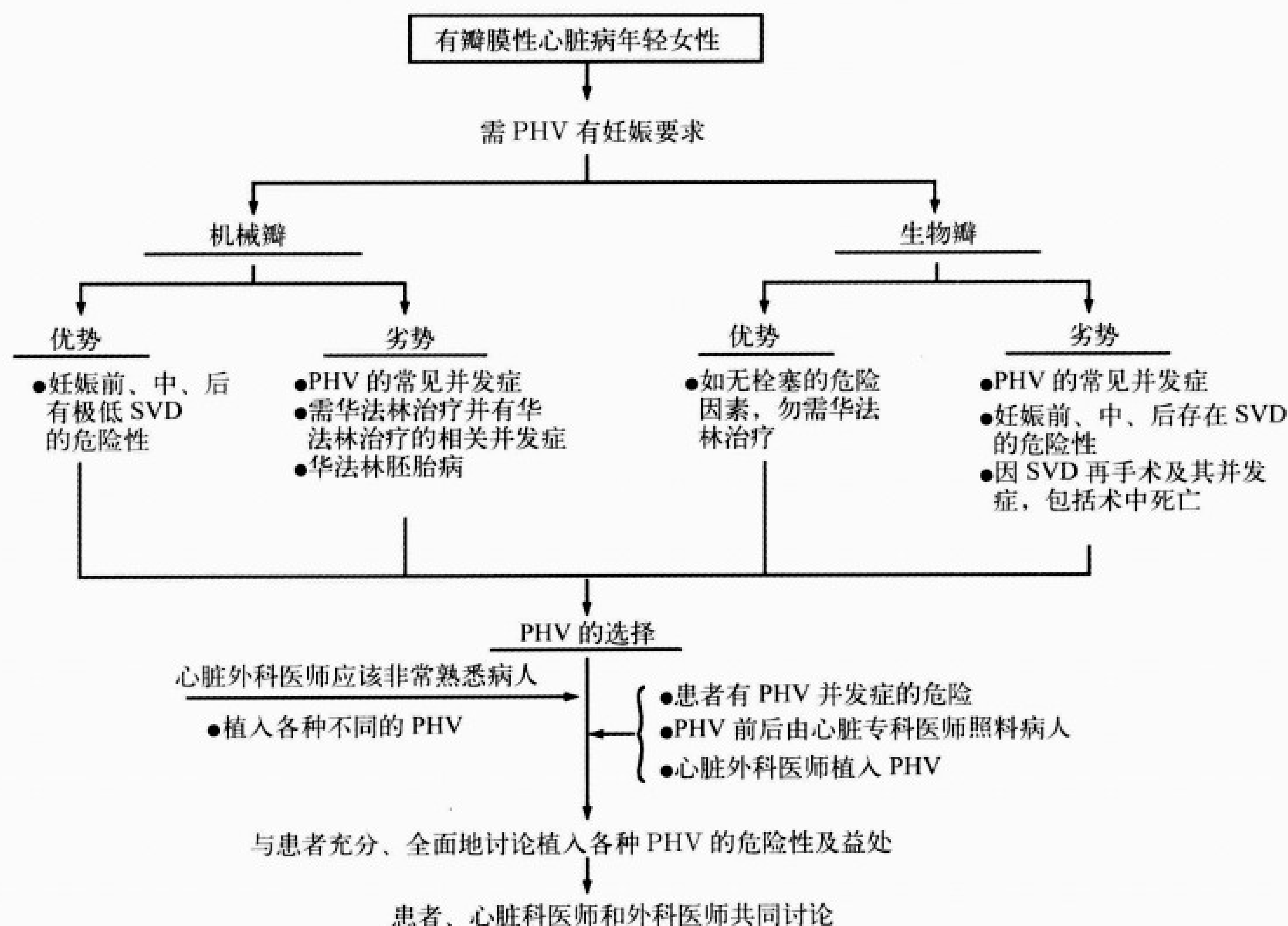


图 70-12 有瓣膜性心脏病的年轻女性选择 PHV 治疗须考虑的相关因素

五、对有心脏人工瓣膜病人的处理

已接受换瓣膜手术，而并未完全治愈的病人，是仍有严重心脏疾患的。他们已将自体瓣膜病变换为人工瓣膜病变，必须进行密切随访。有人工瓣膜的病人，其临床发展过程受到多种因素的影响。

(一)心室功能不全

尽管瓣膜置换术后解决了患者的瓣膜狭窄或反流，可一些病人在术后症状并无改善，或由于心室功能不全而症状进一步恶化。引起心室功能不全的原因可能有风湿病并发心脏炎、心肌退行性变、长期前后负荷过重引发的心肌纤维化，瓣膜置换术中并发的缺血性损伤，冠心病或其他并发病，如高血压以及特发性扩张型心肌病。而围手术期的心肌损伤是术后出现心室功能不全的重要原因。

(二)其他心脏损伤

最初侵犯一个瓣膜的心脏疾患，后来往往会侵犯其他瓣膜、传导系统，冠状动脉及肺血管。除了肺动脉高压和功能性三尖瓣反流外，其他疾病通常不能通过单个瓣膜的置换得到改善。典型的风湿病常同时侵犯二尖瓣及主动脉瓣，但同一时期内，其病变严重程度常常不同。所以这类病人通常在二尖瓣置换术后几年又需要置换主动脉瓣或相反。主动脉及二尖瓣瓣环的钙化可能延及传导系统。术中或术后晚期出现高度或完全房室传导阻滞时需要安装起搏器。在需要换瓣病人的年龄范围中(年龄＞35 岁)，罹患冠心病的也很普遍，此类病人术前行冠脉造影很重要，如果病人有严重的冠心病，就应该在行瓣膜置换的同时行冠脉旁路移植手术。

(三)与心脏人工瓣膜相关的问题

每种瓣膜问题的发生率已在前部分中讨论了(表 70-6)。术中死亡通常与高龄、心功能 NYHA 分级Ⅲ～Ⅳ级，左心室扩张、左心室功能不全、心衰、肺动脉高压、低心排血量及其他并发疾病相关。在换瓣手术同时进行冠脉旁路移植术，可使

术中病死率增加 50%～100%，但那还不算高的，并发严重冠心病的病人如不进行冠脉旁路移植术，那么，再手术及 10 年病死率都将大大增加。其他重要的影响因素包括围手术期发生的心肌梗死、手术时间、主动脉钳闭时间及病人为择期手术或急诊手术。

表 70-6　瓣膜置换的主要并发症

1. 术中死亡
2. 围手术期心肌梗死
3. 人工瓣膜性心内膜炎
4. 人工瓣膜裂开
5. 人工瓣膜功能障碍
(1)阻塞：通常为血栓形成，偶尔由于 3、4、8 条列出的原因
(2)反流
(3)溶血
(4)结构性衰竭
6. 血栓栓塞
7. 抗凝治疗引起的出血
8. 人工瓣膜与病人不匹配
9. 常由 3、4、5 或偶而由 6、7、8 条原因引起的人工瓣膜再次置换
10. 晚期死亡，包括猝死，难以解释的死亡

人工瓣膜性心内膜炎的发生率在第 1 年约为 3%，以后约为每年 0.5%。术后早期(2～12 个月)发生感染是由于医院内致病菌。感染较难治愈，且病死率高(约 80%)，所以常推荐早期再次手术。术后晚期(2～12 个月或以后)感染的病死率约为 40%。大约一半的病人可通过单独药物治疗得到痊愈。对药物不敏感或其他原因所致药物治疗无效的病人，应进行瓣膜再置换。不宜过分强调用充分的抗感染治疗来预防瓣膜性心内膜炎的发生。对人工瓣膜性心内膜炎的预防及治疗将在第 81 章中讨论。

长期的抗凝治疗会有出血的风险。抗血栓疗法将在第 71 章中讨论。

人工瓣膜裂开多是由于心脏组织缝合处的牵拉。这可能是由于感染、外科手术技术欠佳、或有病心脏组织(如水肿、坏死或钙化)所致。

瓣膜结构性退行性变是生物瓣膜面临的主要问题。现已批准应用的机械性人工瓣膜，SVD 的发生率比较罕见。人工生物瓣膜的 SVD，是由于瓣叶的退行性变或钙化。进展性的人工瓣膜反流或狭窄也会加快 SVD 的发生。在年轻病人、有慢性肾功能不全的老年病人及二尖瓣置换术的病人，生物瓣衰竭的发生率相对较高。在年轻病人(平均年龄<60 岁)，人工二尖瓣膜的衰竭通常是在术后 5～8 年开始，而人工主动脉瓣膜的衰竭通常是在术后 8～10 年。年龄在≥60～65 岁，置换人工主动脉瓣膜的病人，以及年龄≥65～70 岁置换人工二尖瓣膜的病人，其 SVD 的发生率相对较低。

由于涡流及与异物表面的碰撞，红细胞常会有碎裂。所有的机械瓣膜，都会有一定程度的溶血，但生物瓣膜不会发生。然而，对于任何类型的瓣膜，如果发生了瓣周漏及严重的人工瓣膜阻塞，都会发生严重的溶血。对有人工瓣膜的病人来说，血清乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase，LDH)通常是检测溶血最简便最可靠的指数。LDH 的突然升高可能提示人工瓣膜功能不全、瓣周漏、或瓣膜撕裂。铁剂和叶酸治疗常可纠正贫血，对于严重而难治的溶血性贫血的病人，可能需要再次换瓣膜。

对于换人工瓣膜瓣病人来说，严重的系统性血栓栓塞是一个不幸的并发症(见第 71 章)。现有的人工瓣膜，它的瓣口有效面积均小于正常人的，就有可能发生人工瓣膜与病人不匹配(VP-PM)(表 70-7)。几乎所有有心脏人工瓣膜的病人，都有轻到中度的瓣膜狭窄，少数病人有重度狭窄。主动脉瓣膜置换术后，病人可有左心室流出道梗阻(主动脉瓣狭窄)；而二尖瓣置换术后，病人会有左心房排空受阻(二尖瓣狭窄)。这个问题对于体积较大病人尤其重要，因为其置换瓣膜的尺码小于其身体比例，有时必须考虑由于技术问题。由于 VP-PM 的发生，将会导致临床症状不能完全缓解。VP-PM 的长期影响可能导致对主动脉瓣或二尖瓣狭窄长期相类似的效应。病情严重的病人，"小"瓣膜常并有高的住院病死亡。有严重 VP-PM 的病人的长期生存率 5～10 年，体积较大的病人低于体积较小及并发有冠心病的病人。VP-PM 越严重，静息和运动时的压力阶差越高，左心室体积减轻少，体力限制及发生率就越高。

有一项15年研究表明：接受19mm瓣膜的病人与接受21mm瓣膜的病人相比，前者的心功能改善程度、左心室负荷减轻程度均处于劣势，VP-PM、心衰、心脏事件、瓣膜相关的死亡，包括猝死等的发生率均较高。对瓣膜置换病人的活动量提出建议时，必须考虑到VP-PM的发生。对于VP-PM严重程度的预测方法前已述及。

表70-7　人工瓣膜-病人不匹配(VP-MP)

瓣膜置换术后狭窄及VP-PM的严重程度		瓣口面积（cm^2）	临床表现
主动脉瓣	轻	>0.9	无症状
	中	>0.6～0.9	无症状或与自身状态相关的症状
	重	≤0.6	无症状或有症状(1)
二尖瓣	极轻	>2.0	无症状
	轻	>1.5～2.0	无症状
	中	1.1～1.5	通常无症状有时有症状
	重	<1.0	无症状或有症状(2)

(1)症状包括：心绞痛、晕厥、呼吸困难、心衰、猝死

(2)症状包括与左心房及肺动脉高压相关症状、低心排血量的症状

心脏人工瓣膜的更换手术要掌握手术指征。有以下情况出现时，要考虑再次手术更换人工瓣膜：中到重度的人工瓣膜功能失调或开裂、人工瓣膜性心内膜炎、复发行栓塞、抗凝治疗导致的严重复发出血或VP-PM。

晚期心源性死亡可能是由于心室功能不全、其他心脏损伤或与瓣膜相关的因素。晚期猝死很普遍，可能由于心动过缓，并有心室功能不全的心动过速、瓣膜功能不全或VP-MP，冠心病或这几类疾病合并存在。

(四)治疗

所有瓣膜置换病人都需要适当的抗生素治疗，以预防感染性心内膜炎的发生(第81章)。有风湿性心脏病的病人需要继续抗生素治疗，以预防风湿性心脏炎的复发(第65章)。某些病人需要充分的抗血栓治疗。术后前4～6周，内、外科医师联合诊治病人，注意力转向减轻术后不适、重新调整心脏的药物治疗，若无禁忌证，开始抗凝治疗。同时制定逐步的运动计划以使患者在术后4～6周恢复通常的运动量。

有些综合征是术后所特有。灌注后综合征通常在术后第3周或第4周出现，表现为发热、脾大、不典型淋巴细胞等，是一种良性病变，有自限性。心包切除术后综合征表现为发热、胸膜心包炎，通常发生在术后第2周或第3周，但也可发生在术后1年，有时可复发。尽管这种综合征常有自限性，许多患者还是选择抗炎药物，如阿司匹林、吲哚美辛(消炎痛)或短期使用糖皮质激素可减轻症状。尽管术后心包未关闭，于术后前6周还可发生心脏压塞，且需要处理。通常，术后需给予抗凝，引流液可能为血性的。术后4～6周的随访很关键，因为此时患者的运动能力、功能改善通常可以作一评价。此时医师应该为以后的随访收集主要的记录和信息，包括术前病史、体格检查、胸部X线片、心电图、手术指征、术前超声心动图/多普勒超声、心导管或造影报告、手术记录、术后并发症和出院小结。人工瓣膜型号、序列号和大小也应记录。

建立这种随访制度应该包括间断或完全的最初病史采集及体格检查、心电图、胸部X线片、多普勒超声心动图、血常规及血电解质、LDH、INR(如需要)等(表70-8)。检查的主要目的为发现征象，以评价人工瓣膜功能或提示心肌、传导系统及瓣膜有无异常。前已述及功能正常的人工瓣膜的听诊结果。严重的二尖瓣瓣周漏可能在体检时听不到，应记住此表现可作为病人功能恶化的一种征象。

表 70-8 对心脏人工瓣膜病人进行随访所推荐的策略

指 征	分级
1. 病史、体格检查、ECG、胸部 X 线片、超声心动图、血常规、血清生化、INR(如需要),术后第一次门诊评估	Ⅰ
2. 若超声心动图结果不满意,可行核素或 MRI 检查评价左心室功能	Ⅰ
3. 每年常规复诊 1 次,以尽早再评估临床状态的改变	Ⅰ
4. 临床状态无改变时,在每年 1 次的复查中,行常规超声心动图检查	Ⅱb
5. 常规的荧光透视检查	Ⅲ

这种评估应在出院后 3~4 周进行。某些情况下,门诊超声心动图不易进行,那么应在病人出院前行超声心动图检查

复诊间期根据病人需要而定。常规抗凝不需要医院随访。

有许多非侵入性方法可评价瓣膜及心室功能。荧光透视法可揭示撕裂瓣膜的异常摆动或封闭器的限制,如 Bjork-Shiley 瓣膜支撑结构的断裂。如超声心动图检查不能获得某些数据资料,可进行放射性核素心血管造影,以评价心室功能。

多普勒超声心动图是最有用的无创性检查。它提供了如下信息:人工瓣膜的狭窄或反流、瓣口大小、评估其他瓣膜病变、肺动脉高压、心房大小、左心室肥厚、左心室大小及功能、心脏压塞或增厚。多普勒心脏超声在术后第一次随访中很重要,因为它可以评价手术的效果和结果,同时为以后可能出现的并发症及(或)心脏恶化的比较,提供了基线标准。以后的随访,可根据需要决定是否行该检查。我们推荐,无论病人有无症状出现,均应每 1~2 年行该检查 1 次。对于二尖瓣置换为生物瓣的患者,术后 5 年时必须行多普勒超声心动图检查,以后每年复查 1 次。而对于主动脉瓣置换为生物瓣患者,则术后 8 年需行多普勒超声心动图检查,以后每年复查 1 次,因为此时生物瓣的 SVD 发生率增高。

瓣膜置换术后发生的心衰,其原因可能是:①术前左心室功能不全,术后部分改善或无改善;②术前后的心肌损伤;③其他瓣膜疾患的发展;④心脏人工瓣膜的并发症;⑤其他相关的心脏病,如冠心病;原发性高血压等。

任何已行心脏瓣膜置换的病人,若术后症状无改善或后来出现功能恶化,应做某些检查以查明原因。这种检查,因由于不同原因,常需要患者再次手术。为心脏人工瓣膜性心内膜炎的病人行再次手术的指征,前文已讨论。一般情况稳定,无心脏人工瓣膜性心内膜炎的病人,其再次手术的风险仅稍高于首次手术。对有严重功能不全的病人,手术指征明确,且需急诊手术。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 71 章 瓣膜性心脏病的抗血栓治疗

John H. McAnulty/Donogh F. McKeogh/Shahbudin H. Rahimtoda

（徐 勇 译 杨兴生 孙静平 校）

一、瓣膜疾病抗血栓药物的应用 / 1637
二、自体瓣膜疾病 / 1637
(一)血栓栓塞的危险因素 / 1639
(二)血栓栓塞高危患者的筛选 / 1639
(三)抗血栓治疗 / 1639
三、人工心脏瓣膜 / 1639
(一)心脏机械瓣膜的抗血栓治疗 / 1641
(二)心脏生物瓣膜的抗血栓治疗 / 1641
四、临床特殊情况 / 1641
(一)自体瓣膜修补术后 / 1641
(二)妊娠 / 1641
(三)外科手术和牙病的治疗 / 1642
(四)心导管检查和血管造影 / 1643
(五)血栓栓塞事件的即刻治疗 / 1644
(六)心内膜炎患者的抗血栓治疗 / 1644

瓣膜疾病增加卒中的危险。尽管来自心脏内的栓子是引起瓣膜疾病患者卒中的最主要原因，但仍应考虑其他的原因，尤其是有心内膜炎的患者。

一、瓣膜疾病抗血栓药物的应用

出血是所有用抗血栓治疗的一种危险，但由于卒中发生的频率和后果，使得抗血拴治疗仍适用于许多瓣膜疾病的患者(图 71-1，图 71-2 和表 71-1)。华法林、阿司匹林、普通肝素和溶栓药物是目前预防瓣膜疾病相关的血栓栓塞推荐用药。新药，如低分子肝素、血小板Ⅱb/Ⅲa 受体抑制药、噻氯吡啶类(如氯吡格雷)和直接凝血酶抑制药等，目前还没有被证实，在预防与瓣膜疾病相关的血栓栓塞方面的价值。由于这些药物被用于其他需要抗凝治疗的临床综合征日益增加，同样发生在需要抗凝治疗的瓣膜疾病患者，虽然也有可能增加出血的危险，但尚未完全确定。临床需要根据个体情况而定；其中有些将在本章讨论。

表 71-1 瓣膜疾病和抗栓治疗[1,2]

1. 每次见到瓣膜疾病的患者，均应强调血栓栓塞的预防
2. 房颤患者(阵发性或持续性)需要终生抗凝治疗(表 71-2)
3. 机械瓣置换的患者均应服用华法林治疗(表 71-3)
4. 瓣膜手术后应早期开始抗凝治疗
5. 妊娠早期(前 3 个月)避免使用华法林
6. 在非心脏手术和心血管操作期间，抗凝治疗应个体化

1. 见文中的讨论

2. 通常，在推荐华法林/阿司匹林治疗时，均假设患者无特殊禁忌证

二、自体瓣膜疾病

自体瓣膜疾病的患者，仅在出现相关危险因素时，需要抗栓治疗(图 71-1，表 71-2)。最常见的两个危险因素是心动房颤和左心室收缩功能不全。

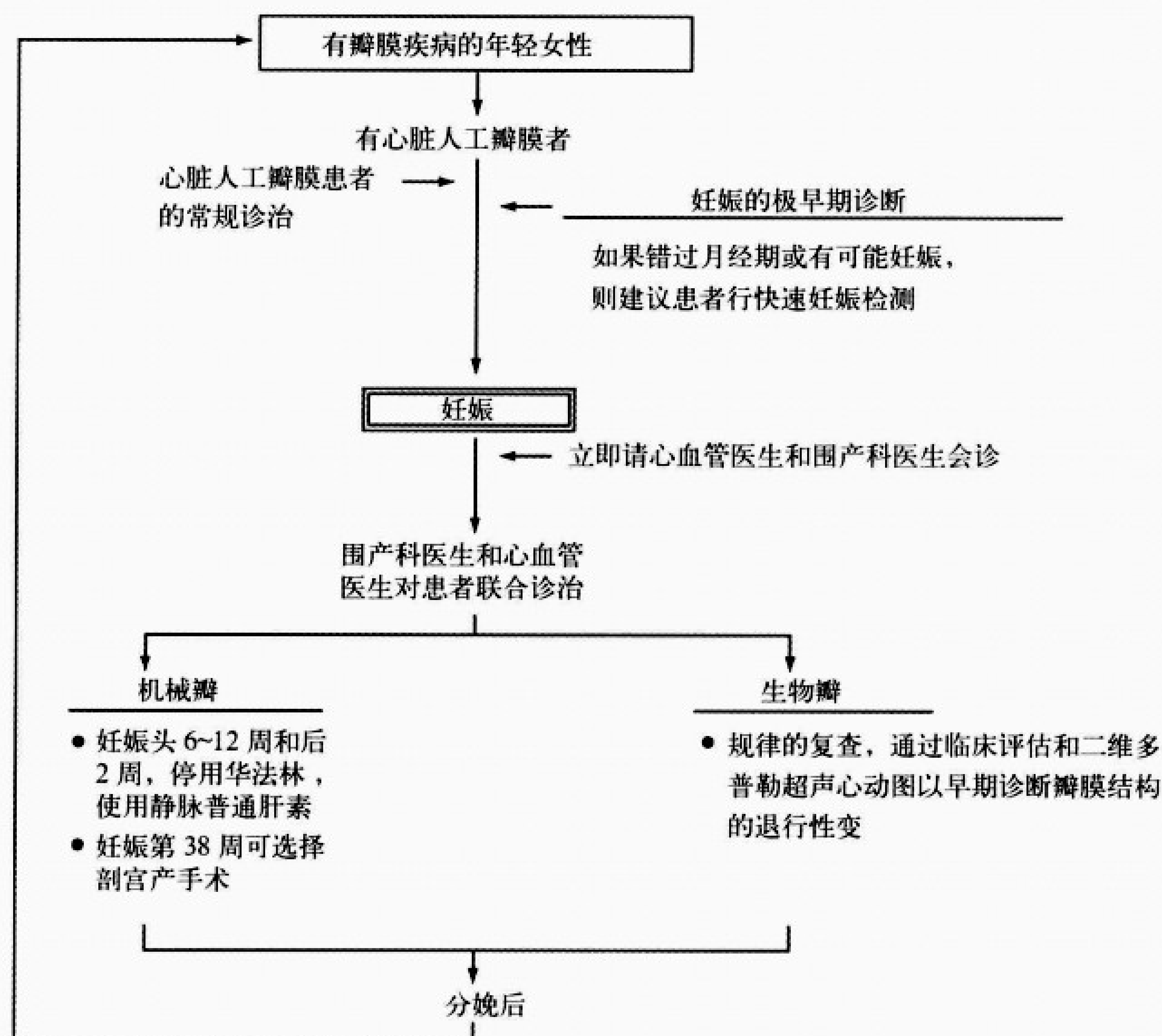


图 71-1 有人工心脏瓣膜的妇女妊娠时的管理

血栓栓塞的危险性

高危	房颤	
（每年＞2％）	左心室功能不全	
	既往血栓栓塞史	即血栓栓塞的“危险因素”
	高凝状态	
	机械瓣膜	
低危	正常窦性心律	
（每年＜1％）	正常左心室功能	
	无血栓栓塞史	
	生物瓣膜	

图 71-2 血栓栓塞的危险因素——瓣膜疾病患者血栓栓塞事件的临床危险性评估

表 71-2　血栓栓塞的危险性

有心脏瓣膜疾病患者	
1. 心房颤动	
2. 既往血栓栓塞史	
3. 左心室功能不全(LVEF≤0.30)	
4. 二尖瓣疾病＞主动脉瓣疾病	
5. 高凝状态	
无心脏瓣膜疾病者[1]	
出现下述合并症,则发生房颤的危险性增加[2]	相对危险[3]
A. 既往 TIA 或卒中	2.5
B. 糖尿病	1.7
C. 高血压病史	1.6
D. 冠脉疾病	1.5
E. 充血性心衰	1.4
F. 高龄(每 10 年)	1.4

(1)非瓣膜疾病导致的房颤患者比正常窦性心律的患者,发生血栓栓塞的危险大约高 6 倍

(2)来自 ACC/AHA/ESC 指南

(3)相对危险:与没有这些危险因素的患者比较

(一)血栓栓塞的危险因素

1. *心房纤维性颤动*　在 6 个大型的前瞻性随机研究中,评价了非瓣膜疾病有持续性或阵发性心房纤维性颤动的患者,采用抗凝治疗预防原发性卒中的价值(见第 29 章关于"心房纤维性颤动")。在安慰剂组栓塞(主要为卒中)的发生率为每年 3%～ 8%;华法林治疗组,卒中的发生率降至每年 0.5%～2%。在这些研究中,"非瓣膜疾病"的定义并不明确,因为患有"不明显"瓣膜疾病的患者也被纳入;然而,排除了二尖瓣狭窄和瓣膜修复术的患者。心房纤维性颤动患者预防卒中调查研究Ⅱ证实在减少不良神经事件方面,阿司匹林(325mg/d)和华法林具有同等的保护作用。但在左心室功能不全、未控制的高血压、年龄＞75 岁的女性,以及既往有血栓栓塞病史(最为重要)的心房纤维性颤动患者,阿司匹林几乎无保护作用。

2. *既往血栓栓塞史*　血栓栓塞事件说明患者有再次发生血栓栓塞事件的危险,尤其在一些特定的临床情况(如心房纤维性颤动或瓣膜修复术)。在原发瓣膜疾病的患者,情况是否也如此还不确定,但是若无禁忌证,应考虑用华法林终生治疗。

3. *左心室功能不全*　左心室功能不全的患者,体循环或肺循环血栓栓塞的发生率每年＞5%,但抗血栓治疗为预防或减少栓塞的发生率的价值,还未被证实。然而,如果患者的左室射血分数≤0.3,其发生栓塞的风险很高,应该使用华法林(国际标准化比值 INR2～3)。若考虑使用华法林后,患者出血的风险增高,或不能使用华法林,可以给予阿司匹林 325mg/d。

4. *高凝状态*　若有任何高凝综合征(见第 54 章)应考虑抗凝治疗。最常见的高凝状态是抗活化的蛋白 C 或伴发恶性肿瘤。

(二)血栓栓塞高危患者的筛选

使用经胸超声和经食管超声来判断患者的血栓栓塞的危险性,其价值还不确定;应该注意的是左心房血栓、卵圆孔未闭、房间隔瘤或自发性超声回声。对它们治疗的价值还不确定,因此,不推荐进行超声的筛选性检查。

(三)抗血栓治疗

若没有栓塞的危险因素,抗血栓治疗不是适应证。与主动脉瓣病变相比,二尖瓣病变的患者左心房可能更大,导致血液容易淤积和房颤发生率增高,因此出现栓子的危险性更高。只有在出现危险因素后(见表 71-3),推荐采取抗血栓治疗。

华法林(国际标准化比值 INR 2～3):既往血栓栓塞、左心室功能异常(LVEF≤0.30)、心力衰竭、高凝状态。

华法林(国际标准化比值 INR2～3)或阿司匹林(325mg/d):非二尖瓣狭窄的房颤。

刚结束的 SPORTIF Ⅲ和 V 临床研究揭示,在非瓣膜病引起的房颤患者,直接凝血酶抑制药(ximelegatron)与华法林相比,在减少卒中以及出血发生率方面相当。该药可能很快被用来治疗房颤,包括有瓣膜病的房颤患者。在原发性瓣膜病患者,该药治疗似乎是合理选择。在人工瓣膜置换的患者,由于没有资料提示该药的保护作用,因此不推荐使用。

三、人工心脏瓣膜

采用机械心脏瓣膜的患者,如不服用华法林,卒中的发生率每年超过 10%。服用华法林治疗后,血栓栓塞的危险性为每年 1%～3%。不服用

华法林治疗，采用生物心脏瓣膜的患者同时能维持窦性心律时，血栓栓塞的危险性大约为每年0.6%～0.7%。几乎所有的研究均显示，二尖瓣瓣膜置换术后(机械瓣膜或生物瓣膜)，栓塞的危险性大于主动脉瓣置换术的患者，但在一项研究中结果并非如此。该研究提示，瓣膜置换术无论采用何种类型的瓣膜、无论在何部位，在置入瓣膜的最初的几天和几个月内，由于置入的瓣膜还未完全内皮化，栓塞的危险均很高。

(一)心脏机械瓣膜的抗血栓治疗

由于药物吸收的变化、不同食物和药物的影响以及肝功能的变化，经常很难使患者维持一个固定或相对固定的抗凝水平。因此，在临床实践中，患者的抗凝治疗只能维持在一定的治疗范围内。通过对患者的教育和有经验的专业医护人员的密切监测，使该治疗范围能达到最理想的疗效。

所有机械瓣膜置换的患者均应服用华法林(表 71-3)。没有栓塞危险因素的主动脉瓣置换术患者，其国际标准化比值应维持在 2～3。有 1 个或 1 个以上危险因素的患者，加用小剂量阿司匹林。既往有栓塞史、有多个危险因素或二尖瓣置换术的患者，其国际标准化比值应维持在2.5～3.5。倾斜型机械瓣的致血栓性高于其他类型的瓣膜，置入该类型瓣膜的患者的 INR 应维持在 3～4.5，但会引起出血危险的增加。在同样的疾病状态下，没有足够的证据证实 1260/6120 型 Starr-Edwards 瓣膜比新型高质量机械瓣膜的血栓栓塞发生率高。

表 71-3 抗血栓治疗-心脏人工瓣膜[1]

	机械瓣膜			生物瓣膜		
	华法林 INR 2～3	华法林 INR2.5～3.5	阿司匹林 50～100mg	华法林 INR2～3	华法林 INR2.5～3.5	阿司匹林 50～100mg
心脏瓣膜置换术后(前 3 个月)		+	±		+	±
3 个月后						
主动脉瓣	+		±			+
主动脉瓣+危险因素[2]	+		+	+		
主动脉瓣+栓子[3]		+	+	+		+
二尖瓣		+	±			+
二尖瓣+危险因素		+	+		+	±
二尖瓣+栓子		+	+		+	+

(1)根据患者的临床状况，抗血栓治疗必须个体化(见文中的特殊状况部分)

(2)危险因素(见图 71-1)：房颤，左心室功能障碍，高凝状态

(3)栓子：既往血栓栓塞症

±对加用阿司匹林治疗，临床判断非常重要

注意：对不同患者，需要根据临床决定是否华法林加用阿司匹林

在多数患者，建议在服用华法林的基础上加用小剂量阿司匹林(50～100mg/d)，能进一步减少血栓栓塞的危险，而不增加大出血的发生率。荟萃分析显示，抗凝药物联合应用阿司匹林，血栓栓塞的危险比(±95%可信区间)为 0.41(0.29～0.58，$P<0.001$)，死亡率的危险比为 0.49(0.35～0.67，$P<0.001$)，大出血的危险比为 1.81(1.21～1.71，$P=0.0041$)。

在一个使用 St. Jude Medical 瓣膜的随机研究中，患者被分为口服抗凝药物(INR 2.5～3.5)或口服抗凝药物联合使用阿司匹林 200mg/d 两组。联合使用阿司匹林组的患者，血栓的发生率低(4.8% vs 13.1%；$P=0.03$)，总的血栓栓塞事件低(9.1% vs 25%；$P=0.001$)，但大出

血的发生率高(19.2% vs 8.3%;$P=0.02$),主要由于胃肠道出血。联合使用阿司匹林组的患者血栓栓塞发生率的下降是由于减少了小的血栓栓塞发生率(8.2% vs 20.8%;$P=0.007$),但对大血栓栓塞的减少无统计学差异(0.9% vs 4.1%)。该研究结果与此观点一致,即华法林联合使用阿司匹林时,仅使用低剂量的阿司匹林(80～100mg),在建议联合使用阿司匹林时需要先进行临床判断。

置入任何类型心脏人工瓣膜后的早期,血栓栓塞的危险性增高。如果没有禁忌证,在手术后最初24～48h应给与肝素治疗。在华法林达到推荐的INR水平前,激活部分凝血酶原时间应维持在治疗水平(表71-4)。

表71-4 肝素的"治疗效果"

普通肝素	给药后8h的aPTT值经校正(1)后,反映肝素的抗X_a单位的水平为0.35～0.70
低分子肝素	给药后8h的aPTT值经校正(1)后,反映肝素的抗X_a单位的水平为0.7～1.1
妊娠期间	普通肝素抗X_a单位的水平为0.6～0.7,或低分子肝素(2)抗X_a单位的水平为0.10～0.11(妊娠期间aPTT值不能准确反映肝素的水平)

(1)在每个临床实验室,进行对肝素水平的aPTT值校正;因此aPTT值(s)反映的"治疗效果"会变化

(2)重要注意事项:虽然低分子肝素日益被用于许多疾病,其对瓣膜疾病患者的血栓栓塞症的保护作用仍未被证实。因此,目前大多数专家不推荐使用低分子肝素用于瓣膜疾病的患者

出血:长期抗凝治疗与出血事件有关。小出血的发生率每年为≤(2%～3%);根据患者年龄和相关疾病情况,大出血的发生率为每年≤1到≥4%;病死率为每年≤0.5%。规律服药、可以顺利达到长期治疗及接受低剂量华法林(INR 2～3)的患者,出血的发生率降低。口服抗凝药物,低剂量或中剂量华法林治疗可以联合使用小剂量阿司匹林,但出血的危险性增加。大剂量抗凝治疗增加出血的发生率,而不减少血栓栓塞的发生率。

(二)心脏生物瓣膜的抗血栓治疗

在置入生物瓣膜的最初3个月,血栓栓塞的危险性增高,因此建议早期给予肝素,继以华法林治疗;3个月后,处理方法同原发性瓣膜疾病的患者(见前)。如果没有相关危险因素,华法林在近2/3的心脏生物瓣膜置入术患者可以停用。

四、临床特殊情况

(一)自体瓣膜修补术后

越来越多的瓣膜疾病通过导管介入技术和外科修补技术治疗。对该类患者可能更适于自体瓣膜疾病推荐的治疗方案。

(二)妊娠

有文章回顾了瓣膜置入术后的女性患者在妊娠期间的管理。在妊娠的前3个月(特别是前6～12周),华法林与普通肝素(静脉注射)合用致胚胎畸形的发生率较低(0%～3.9%)。一篇综述得出的结论是这种治疗策略"消除了危险"。在妊娠的最后2周,静脉注射普通肝素可使孕妇在分娩期和新生儿期出血的危险下降,对新生儿也是如此,因为华法林可以通过胎盘对胎儿/新生儿产生抗凝作用。为了减少胎儿/新生儿的并发症,有人建议在妊娠的第38周采用选择性剖宫产术(见图71-1)。

目前,低分子肝素(LMW)仅被批准用于预防和治疗静脉血栓。低分子肝素有不通过胎盘及其他优越性,已用于孕妇。美国食品药品管理局(FDA)已发布了Lovenox(依诺肝素钠)附加的提示和警告标签。这些附加部分指出:①Lovenox是一种低分子肝素,但不推荐用于瓣膜置换术后患者的血栓预防;②因已有瓣膜置换术后的孕妇为预防血栓使用这种药物而致胎儿死亡的散在病例报道;③妊娠期的妇女服用这种药物,有致畸和非致畸作用的报道。这需要在有心脏人工瓣膜的孕妇中,进行该药的随机试验,做出评估。因此,尽管在妊娠期的门诊患者,自行皮下注射低分子肝素在理论上是有益处的,但还须要进行随机试验评价其安全性和有效性。

阿司匹林能够透过胎盘,暗示着其可能引发

流产和胎儿发育迟缓，但它应用得如此广泛而未发生问题，所以在瓣膜病患者中，如有必要，应该继续使用。直接凝血酶抑制药在妊娠期间需要抗凝时也具有潜在价值，但目前没有数据支持其在这类患者中的有效性或安全性。

心脏人工瓣膜的血栓形成：心脏人工瓣膜的阻塞大约有50%可能是由血栓引起，10%由血管翳引起，40%的患者由血栓和血管翳共同引起。其原因可能很难确定，常常须要结合临床（瓣膜阻塞的结果）和多普勒超声心动图的发现，包括经食管超声心动图。血管翳是组织的向内生长，因此存在阻塞或血栓时，溶栓治疗常常无效，需要更换心脏人工瓣膜。

右侧心脏人工瓣膜（三尖瓣和肺动脉瓣）的血栓性阻塞，通过抗栓治疗常常可以成功（80%～100%），病死率很低（接近0%）；栓子发生率≤5%；不发生卒中，但再次阻塞率大约20%。链激酶和重组型组织纤溶酶原激活药都比尿激酶有效。溶栓是治疗的首选；（表71-5）。左侧心脏人工瓣膜（二尖瓣和主动脉瓣）的血栓形成更为严重。两个使用溶栓药的回顾性研究证明，病死亡为2%，血栓性栓塞发生率12%，卒中发生率3%～10%，严重出血为5%，非致残性出血为14%。16%～18%的患者溶栓无效，血栓形成的复发率为11%。一个在110例患者，127个血栓性瓣膜的溶栓治疗的研究中证明：70.9%的患者的血流动力学异常得到完全恢复，17.3%得到部分性恢复，11%无变化，病死率为11.8%。在死亡患者中，纽约心脏病协会（NYHA）心功能Ⅲ或Ⅳ级者为15.6%，而NYHA心功能Ⅰ或Ⅱ级的患者仅2.7%（$P=0.04$）。栓塞事件的发生率为15%，严重出血并发症发生率为4.7%。复发率为18.9%。

NYHA心功能Ⅰ或Ⅱ级，仅有“小”的血栓的患者，效果最好。在一个36例患者应用链激酶的研究中显示，溶栓的初期成功率为53%，重复应用链激酶后的成功率升高到88%。所有随后的溶栓药均使用rtPA或尿激酶。在NYHA心功能Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ或Ⅳ级患者中的成功率分别为100%，89%，92%和80%（$P=$ns）。有4例患者发生5次复发性血栓事件。在另一个12例患者的研究中，10例的溶栓治疗获得部分或完全性成功，2例患者需要手术治疗。

血栓性人工瓣膜的手术置换，伴随着10%～60%的病死率。决定高病死率的重要变数包括：①NYHA心功能Ⅲ或Ⅳ级及其延续时间；②左心室功能不全，左心房高压，肺水肿，肺动脉和右心房高压，低心排血量，多系统器官衰竭包括肺脏、肝脏、肾脏和中枢神经系统及血液系统异常。获得最佳的结果的是NYHA心功能Ⅰ或Ⅱ级的患者。

（三）外科手术和牙病的治疗

必须对患者在抗血栓治疗中，增加出血的危险性与停止抗血栓治疗后，增加血栓形成的危险性进行权衡。停用华法林的危险性是可以估测的，如果仅停用几天，其危险性相对较低。例如，假设用最差的病例估测（人工机械瓣且以前有血栓性栓塞的患者），停用华法林后每年血栓形成的最高危险性为10%～20%，因此，如治疗停用3d，其栓子形成的危险性是3/365乘以0.1～0.2，即为0.08%～0.16%。从理论上有人担心停用药物后重新进行华法林治疗可能会引起高凝状态，血栓形成的“反弹”。如华法林突然停用，已观察到凝血活性标记物的水平升高，但它是否能增加临床血栓性栓塞的危险性还不清楚。另外，在重新进行华法林治疗时，也有人担心在药物影响血栓因子之前由蛋白C和S引发了血液的高凝状态。尽管这种危险性是一种假设，但有理由对极高危险患者，应使用肝素治疗直至华法林治疗的INR达到理想范围。

表71-5 心脏人工瓣膜（PHV）血栓形成

三尖瓣和肺动脉瓣PHV
溶栓：首选
如果成功
静脉推注普通肝素加华法林
当INR在治疗剂量，以阿司匹林代替肝素
手术
两种方法后溶栓仍不成功
复发性血栓形成
血管翳

（续 表）

主动脉瓣和二尖瓣 PHV
手术
血管翳或血管翳加血栓
“大”血栓
NYHA 心功能Ⅲ和Ⅳ级
两种方法溶栓仍不成功的
经常复发性血栓形成
有小血栓和 NYHA 心功能Ⅰ和Ⅱ级患者，疗效最佳
溶栓
首选那些疗效最佳的患者
有小血栓和 NYHA 心功能 Ⅰ和Ⅱ级患者，疗效最佳
有严重合并症的患者
手术禁忌的患者
手术或溶栓后
静推肝素加华法林直到 INR 达到治疗范围
随后华法林加阿司匹林
溶栓不成功、手术禁忌患者
静推普通肝素加华法林 1～3 个月；然后皮下注射肝素(aPTT 55～80s)华法林(IN 2.5～3.5)
随后的治疗有赖于临床情况

尽管抗血栓治疗必须个体化，一些普遍原则也是适用的（表 71-6）。对不可能出血的操作或即使出血也无关紧要者，抗栓治疗不应停止。这适用于皮肤的手术，牙病预防或龋齿的简单治疗。眼科手术也适用，特别是白内障和青光眼，通常也只有极少量出血。

对有可能出血，或其潜在后果严重时，抗栓治疗应该变动。如果患者在服用阿司匹林，应该在操作前一周停用。当外科医生或牙科医生认为安全时，立即重新使用。

对大部分服用华法林的患者，应该在操作前 48～72h 停用。在操作时 INR 应该≤1.5，操作结束后 24h 重新开始应用。通常不需要住院，或为了给予肝素而延迟出院。决定哪些患者是血栓形成极高危患者，从而给予肝素治疗直到的华法林作用的出现，可能是很困难的，这需要根据临床做出判断。肝素通常用在那些近期（1 年内任何时间）有血栓形成的患者，已证实以前停止治疗后有血栓问题，和那些有 2～3 个危险因素的患者（见图 71-2）。使用时，肝素应在华法林停用 24h 后（术前 48h）开始使用，术前 6～12h 停用。术后出血情况稳定后应尽早开始肝素治疗，使 aPTT 维持在治疗水平（见表 71-4），并重新使用华法林，直到获得理想的 INR 值。在家中应用肝素（和华法林）治疗的患者，可先安排在医院内住一最短时间。低分子肝素在院外使用更容易（见第 54 章）。

表 71-6　手术期间的抗栓治疗

Ⅰ一般情况
A. 如果患者在服用华法林
术前停用 72h
术后当天或急性出血控制后重新服用
B. 如果患者在服用阿司匹林
术前 1 周停用
术后当天或急性出血控制后重新服用
Ⅱ特殊情况
A. 如果停用华法林有血栓形成极高危险
术前 72h 停用华法林
术前 48h 开始使用肝素
术前 6h 停用肝素
术后 24h 开始用肝素持续到华法林重新应用，且 INR 达到 2～3
B. 手术合并术后出血时，在术后认为安全时立即使用肝素，并维持 aPTT 在 60～80s，直到华法林重新开始，且 INR 达到 2～3
C. 出血的危险极低时
持续抗凝治疗

（四）心导管检查和血管造影

患者进行心导管检查和造影时，不须要停用抗血小板治疗或肝素 。对于服用华法林的患者，可以进行心导管检查，但最好在术前 72h 停用该药，术后当天接着服用。如果患者有血栓栓塞的极高危险性，应于术前 48h 使用肝素，持续应用到术后华法林开始生效，并达到理想的 INR 值。如果导管检查包括间隔穿刺（特别是先前未曾打开过心包的患者）的患者，应该停止所有的抗血栓治疗，而且 INR 应＜1.2。

支架置入使得抗栓治疗复杂化。噻氯吡啶制剂，通常是氯吡格雷，至少需要服用 30d［置入西罗莫司(sirolimus)包被支架者，服用 3～12 个月］

来预防支架血栓形成。对有心脏人工瓣膜的患者，还未证实有预防血栓的效果，因此仍推荐持续使用华法林或阿司匹林。

（五）血栓栓塞事件的即刻治疗

1．急性期治疗 栓塞事件常常预示对患者的治疗不够充分。在那些推测栓子是卒中原因的患者，关于最理想的开始和持续使用抗凝药时间的资料和观点常常是矛盾的。理论上应该尽早开始治疗以预防栓塞复发，但早期应用肝素（72h内），伴有15%～25%的机会把非出血性卒中转变为出血性卒中。而早期复发栓塞的危险性为<5%。总而言之，似乎应该停止治疗至少72h（表71-7）。如果那时CT扫描证实只有少量或无出血，应该使用肝素使aPTT保持在治疗的较低水平（表71-7），并同时开始使用华法林，直至达到理想的INR值（见表71-3）。如果CT扫描证实有明显出血，则不应使用抗凝治疗，直到出血被治愈或稳定（7～14d），再应用上述方法进行抗凝治疗。

表71-7 在血栓事件时的抗栓治疗

Ⅰ．急性期治疗
1.72h内不抗栓治疗
2.72h时CT扫描
(1)CT上无（微量）出血
①肝素：aPTT维持在低“治疗效应”（表71-4）
②华法林：持续肝素直到INR在理想范围
(2)CT上有出血
不抗栓治疗直到出血停止或稳定（7～14d），然后像上述方法使用肝素和华法林
Ⅱ．慢性期治疗
1．如果栓子发生在停用抗栓治疗后用华法林治疗
2．如果栓子发生在抗栓治疗过程中
(1)如患者在服用阿司匹林，则改为华法林
(2)如在服用华法林，但INR值过低，则增加剂量直到INR在理想范围
(3)如在服用华法林，且INR值达到理想范围，则加用阿司匹林80～325mg/d
(4)如复发性血栓或出血发生在服用华法林加阿司匹林的基础上，则评估瓣膜情况看是否能够手术

2．长期治疗 如果栓塞事件发生在患者未进行抗血栓治疗时，则需要长期用华法林治疗（见表71-3）。如果栓塞事件发生在患者已经充分抗血栓治疗的基础上，应该按照下面的方法增加抗血栓治疗的剂量。

• 华法林INR 2～3：增加华法林剂量使INR达到2.5～3.5。

• 华法林INR 2.5～3.5：可能需要增加华法林剂量使INR达到3.5～4.5。

• 未用阿司匹林的患者：开始用阿司匹林80～100mg/d。

• 华法林加阿司匹林80～100mg/d者：如果高剂量华法林未获得理想的临床效果，阿司匹林剂量需要增加到325mg/d。

• 单用阿司匹林者：阿司匹林可能需要增加到325mg/d和（或）加用华法林使INR达到2～3。

如果栓塞发生在抗血栓药物治疗后，假如瓣膜可能是栓塞的来源，应该考虑瓣膜手术。

3．过度的抗凝 在大多数INR高于治疗范围的患者，过度抗凝能够通过撤除华法林和连续测定INR值随访抗凝药的水平来处理。过度抗凝（INR>5）极大地增加出血的危险性。然而，快速降低INR而导致INR低于治疗水平，则可增加血栓栓塞的危险。

心脏人工瓣膜，INR在5～10，且未有出血的患者，可通过以下途径治疗：①嘱患者入院；②撤除华法林，给予口服维生素K_1（phytonadine）2.5mg；③在24h后测定INR，随后根据需要测定；④可能需要另外增加2.5mg维生素K_1，口服；⑤重新开始华法林治疗，适当调整剂量使INR在治疗范围。在急诊情况下，使用新鲜冷冻血浆比用高剂量维生素K_1，特别是注射维生素K_1更好，因为使用后者可增加过度纠正，导致高凝状态的危险。

人重组因子（rF Ⅶa），剂量为每千克体重15～19μg，已经被用于安全，快速地逆转显著延长的INR和出血性并发症。指征包括INR>10的高危患者，临床出血，诊断性和治疗性手术时。

4．出血时的治疗 明显出血时，应该停止抗凝治疗。如果患者处于危险中，应该使用对抗性药物。如有可能，应该纠正出血的原因，并尽可能早的恢复抗凝治疗。如果不可能，决定治疗就比

较困难。对有机械瓣膜或有血栓栓塞多种危险因素的患者，在治疗急性出血时，可能会有间断性出血。在栓塞的危险性低的瓣膜病患者，或抗凝治疗的益处不很清楚的患者(例如 LV 功能不良)，可能需要撤除慢性治疗，或将患者使用的华法林改为阿司匹林。对部分机械人工瓣膜的患者(例如有多个、大的或威胁生命和器官的出血)，可以考虑换为生物瓣膜。

(六)心内膜炎患者的抗血栓治疗

如果瓣膜病的患者发生心内膜炎，抗凝治疗应该继续(见第 81 章)。如果患者出现或发生血栓事件累及中枢神经系统，应该像急性血栓事件中所描述的那样，尽早给予抗凝治疗(见表 71-7)。另外，也应该考虑栓子是否是由血栓或感染的赘生物引起。如果可能有血栓，慢性抗凝计划也需要改变。

参考文献(略)

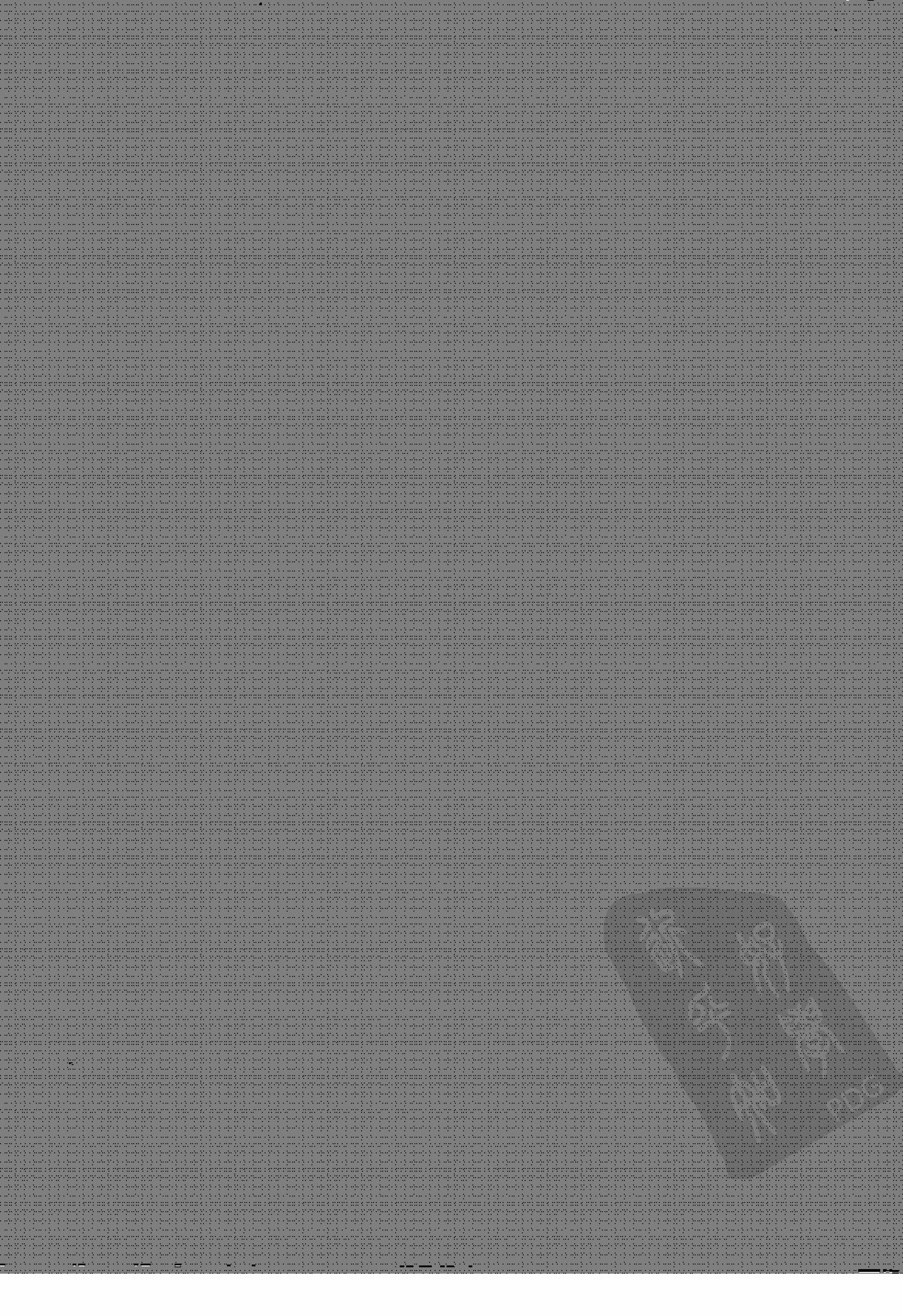
见本书所附光盘





第十篇

先天性心脏病



第 72 章　基因异常引起的心血管疾病

(Ali J. Marian / Ramon Brugada/ Robert Roberts)

(吴伟春　王　浩　译)

一、遗传疾病要点 / 1650
(一)基因传递的基础 / 1650
(二)遗传疾病的分类 / 1650
(三)突变的分类 / 1652
(四)基因的外显率和表现度 / 1652
(五)遗传的模式 / 1652
二、基因定位和突变检测概述 / 1654
(一)单基因病的染色体定位 / 1654
(二)多基因病 / 1656
三、遗传咨询原则 / 1657
四、染色体缺陷造成的心血管异常 / 1658
(一)Turner 综合征(45X) / 1658
(二)Down 综合征(21-三体综合征) / 1659
(三)Edward 综合征(18-三体综合征) / 1659
(四)Patau 综合征(13-三体综合征) / 1659
(五) DiGeorge (CATCH-22) /Velocardiofacial 综合征 / 1659
五、特定先天性心脏病遗传的基础 / 1660
(一)主动脉瓣上狭窄 / 1660
(二)家族性房间隔缺损 / 1660
(三)Holt-Oram 综合征 / 1660
(四)Ellis-van Creveld 综合征 / 1661
(五)家族性动脉导管未闭(Char 综合征) / 1661
(六)Noonan 和 Leopard 综合征 / 1661
(七)家族性黏液瘤综合征(Carney 综合征) / 1661
(八)内脏异位 / 1662
(九)Alagille 综合征(肝动脉发育不良) / 1662
六、心肌基因性疾病 / 1662
(一)肥厚型心肌病的基因基础 / 1662
(二)扩张型心肌病的基因基础 / 1668
(三)致心律失常性右心室心肌病的基因基础 / 1671
(四)限制型心肌病的基因基础 / 1673
(五)三核苷酸串联重复综合征心肌病的基因基础 / 1673
(六)代谢异常心肌病的基因基础 / 1674
(七)线粒体异常心肌病的基因基础 / 1674
七、影响心脏节律和传导的基因性疾病 / 1675
(一)离子通道病是心律失常和传导障碍的基础 / 1676
(二)Brugada 综合征及其变异体 / 1676
(三)长 QT 综合征 / 1678
(四)诱导或获得性长 QT 综合征 / 1680
(五)进行性的家族性心脏传导阻滞 / 1680
(六)儿茶酚胺性多形性室性心动过速 / 1680
(七)家族性心房颤动 / 1681
(八)单形性室性心动过速 / 1681
(九)家族性 Wolff-Parkinson-White 综合征 / 1681
八、结缔组织病中心脏疾病的基因基础 / 1681
(一)Marfan 综合征 / 1681
(二)Ehlers-Danlos 综合征 / 1682
(三)Ellis-van Creveld 综合征 / 1682

(四)Cutis Laxa / 1682
(五)弹力纤维性假黄瘤 / 1682
(六)成骨不全 / 1682
九、肺循环的基因异常 / 1682
家族性原发性肺动脉高压 / 1683
十、单基因性脂质异常 / 1683
(一)家族性高胆固醇血症 / 1683
(二)家族性载脂蛋白 B100 缺陷 / 1683
(三)低 β 脂蛋白血症 / 1683
(四)鱼眼病(Fish-Eye) / 1683
(五)丹吉尔病(Tangier) / 1683
十一、单基因型高血压 / 1684
(一)糖皮质激素依赖性醛固酮增多症 / 1684
(二)显性的盐皮质激素过多 / 1684
(三)Liddle 综合征 / 1684
(四)Ⅱ型假性醛固酮减少症 / 1684

一、遗传疾病要点

基因因素在所有的心血管疾病中都起着非常重要的作用(见第 5 章)。在人类活产婴儿中大约有 1%是由于基因缺陷导致的心脏和血管畸形,占据了出生缺陷婴儿的大部分。估计在死胎中基因缺陷的发生为活产婴儿的 10 倍。遗传因素也对家族性心血管病,比如:心肌病、长 QT 综合征和非家系和复杂表型的心血管病,在动脉粥样硬化和高血压中起着重要作用。分子遗传学和细胞遗传学(研究染色体及其异常)的联合应用为译解心血管疾病的基因基础和发病机制打下了基础。由于基因研究的迅速发展,我们可以期待在不远的将来,基因诊断和筛查将会应用到标准的临床实践中。因此,心血管专家必须懂得基因异常的基础和遗传医学和医学伦理学的含义。

(一)基因传递的基础

所有遗传信息都是通过 DNA 传递的。DNA 基本结构是线性排列的嘌呤(腺嘌呤,鸟嘌呤)和嘧啶(胞嘧啶,胸腺嘧啶)的多聚体。基因是组成 DNA 特定片段的基本遗传单位,用于编码特殊的多肽(蛋白质)。人类基因组中大约由 35 000 个基因组成,每一个个体都有两组相同的基因拷贝,这种相同的基因拷贝叫做等位基因。基因沿着 23 对染色体呈线性排列,包括 22 对常染色体(1～22 号染色体)和一对性染色体——X 和 Y,女性有两个 X 染色体,而男性有一个 X 和一个 Y 染色体。父母分别提供染色体对中的一个染色体(也称作同源染色体),因此,也提供了每个基因的一个拷贝。基因位于一个特定染色体上的位点称为基因位点。因为特定基因总是位于特定染色体的同种基因位点上,所以同源染色体的基因位点是相同的。然而,在这些位点的等位基因可以相同,也可以不同,导致了纯合子(相同的等位基因)和杂合子(同一位点不同的等位基因)的形成。

遗传信息是通过 DNA4 个碱基的线性序列编码而成的,并通过信使核糖核酸(mRNA)的 3 个碱基,即密码子,翻译成特定的氨基酸,最终将遗传信息翻译成蛋白质。转录 mRNA 作为模板编码氨基酸序列形成多肽链。两个常染色体等位基因通常一起被转录为 mRNA,并翻译为蛋白质。但是,基因的表达会受到特异细胞和组织的限制,或者某一发展阶段受到细胞和组织特异性转录因子的调控。具有 2 个 X 染色体的细胞,不是来自于正常的妇女就是来自于 Klinefelter 综合征的 XXY 的个体,此综合征的 X 染色体在早期胚胎生成后只激活一个 X 染色体,而另外一个则保持沉默。

(二)遗传疾病的分类

一般来说,DNA 核苷酸序列在传递给子代时通常保持稳定,然而,碱基序列偶尔也会发生改变,这叫做突变。突变是 DNA 的稳定的可遗传的改变,大量的致突变因素——比如环境因素、放射线、化学因素和在 DNA 合成和翻译酶时发生的错误等——能够造成突变。突变能够引起在染色体水平上的可见的改变(染色体异常),导致染色体突变部位的缺失、易位,因而通常会发生几个基因消失或被改变。相反,突变也可以是 DNA 序列的微小改变,这种改变可以是单核苷酸的替代,也可以是多核苷酸的缺失或增加。因此,传统广义上,将遗传和先天性疾病分为 3 类:①染色体异常;②单基因或单基因病;③多基因病或复杂性状,这种异常是由于多基因缺陷和非遗传因素相互作用造成的结果。

1. 染色体异常　人类的每一个细胞中都有2套相同的染色体(二倍体),每个染色体都有2个臂,为长或"q"臂和短或"p"臂。染色体的臂在初级溢痕处汇聚形成着丝粒。突变通常发生在减数分裂染色体分离时;突变包括大量碱基的缺失,复制,易位,重组和非整倍体(染色体过多或过少)。在胚胎时期,染色体异常的发生相对普遍,通常在妊娠的3个月导致自发性流产。然而,仍有相当多的染色体异常的胎儿能够生存下来,据研究发现染色体异常的活产胎儿占新生儿的1/200。许多由染色体异常造成的疾病在新生儿或是婴儿时期就能发现,因为这些染色体异常是由多种基因缺陷导致的表型异常,所以在体格检查中很容易被发现。染色体的异常通常导致心脏结构的缺陷,占先天性心脏病活产新生儿的5%～13%。

通常染色体的增加是由于在减数分裂中同源染色体不分离造成的。在受精过程中加入额外的染色体拷贝时,在合子中就不会出现正常的染色体对,而会出现三条同种染色体或一条染色体的新合子。成人心脏病的最常见的染色体异常有两类,Down 综合征(21 三体)和 Turner 综合征(XO),都是由于染色体不分离造成的。染色体重排发生于染色体断裂时,其自身内不正确的再接,这种异常导致遗传物质翻转的可能。当一条染色体发生两处断裂时,中间段以反方向重新连接而为倒位,典型的倒位一般不产生明显的表型,但是他们的后代可能会因为减数分裂时干扰染色体对的形成,从而产生严重的异常。当2条短臂或长臂与其他染色体臂连接起来,就会成为等臂染色体。染色体易位是发生在2条染色体上的断裂,相互交换片段并重新连接。染色体复制或是染色体物质的增加时,也会引起表型的异常,但是通常并不引起明显的畸变。

染色体缺失是大段的缺失($\geqslant 10^6$个碱基对),会导致大量的 DNA 或者多个基因的丢失。所以,一个个体出现的一系列表型可能是由于单一染色体位点的一系列基因的缺失造成的。

2. 单基因疾病　单基因病是一种遗传性疾病,单基因突变是引起表型发生的必需和充足的条件。单基因病采用的是孟德尔遗传法则;基因被分类为常染色体显性、常染色体隐性和 X 连锁显性和隐性。大部分单基因疾病都为常染色体显性遗传模式,因此,在常染色体显性遗传的家系中,大约会有将近一半的家庭成员患病。常染色体隐性遗传是由于2个等位基因都发生突变的结果,因此,在常染色体隐性遗传的家系中,只有25%的后代出现表型,另外50%为突变携带者,25%为完全正常。一般来说,在 X 连锁的基因疾病中,只有男性才表现为疾病,而女性一般都不表现为表型,但是是基因突变的携带者。然而,如果突变涉及一个重要的蛋白质,突变的作用就成显性,女性也会出现临床表型。在线粒体 DNA 突变引起的疾病中,由于遗传来自于母亲(非男性对男性传递),因此,线粒体 DNA 主要受卵子的遗传物质影响。

但是仅仅有小部分心血管异常是单基因因素造成的。DNA 的突变造成相应编码蛋白的核苷酸序列的变化,导致无论是酶,调节蛋白或是结构蛋白等蛋白功能异常,产生有害的作用。在蛋白质的关键部位,即使是一个氨基酸的改变都会引起功能的增强(功能获得突变)或者功能的损害(功能丢失突变),这种改变伴随着表型的改变。平均每10^6个细胞分裂或在每200 000年中发生一次突变,而且突变仅仅发生在配子的传递过程中。

在单基因病中,突变是疾病发生发展过程中的必要因素,当然,其他因素也影响疾病表型的表达。一些因素,特别是影响修饰基因或是遗传背景和环境因素也是影响单基因病表型表达的主要决定原因。

3. 多基因病　多基因病或者复杂特性是由多种基因和非遗传因素相互影响的结果,因此,在这种情况下,单一基因的变化并不能引起疾病,单一基因缺失也不会阻止疾病的发展。多基因病能够解释大多数心血管病的病因,包括动脉粥样硬化、原发性高血压,肥胖和糖尿病。在多基因疾病中,多种基因相互作用导致疾病的发生或是增加疾病发生的危险。单核苷酸变化在整个人类基因组中的分布频率为1∶600个碱基对(bp)。这种变化叫做单核苷酸多态性(SNPs)(见第5章),这种多态性造成了人与人之间特征的差异,如身高、体重、疾病易感性、临床结果和对药物治疗的反应不同(药物反应遗传学)。很难对多基因疾病进行基因定位,多基因遗传的实验研究结果也只能是

短期的，不确定的。

（三）突变的分类

大多数人类的疾病都表现为遗传异质性，它定义为不同的基因和突变可产生相同的表型，包括一个基因的多重突变（等位异质性）或者2个或多个基因的突变（基因位点异质性）。然而，在任何一个家族性疾病中，通常所有的患病成人都只具有一个致病基因和突变，只有极少数疾病具有2个不同的致病基因或突变。比如家族性肥厚型心肌病（HCM）就是一个很好的例子。HCM涉及11个不同的基因的改变（基因位点异质性）和每个基因存在着多个突变（等位异质性）。突变包括可用显微镜观测到的变化，比如染色体部分缺失、易位（染色体异常），或者是DNA序列的微小变化，比如嘌呤或嘧啶的转换。通常将单个核苷酸的突变称为点突变，这种突变与70%以上的成人单基因病的疾病有关。点突变就是一个核苷酸被另外一个核苷酸替代，它包括改变氨基酸序列（错义突变）；将一个编码氨基酸转变为终止密码子终止合成多肽链（终止突变或无义突变）；改变终止密码造成多肽链合成延伸（延长突变）；还有一种是改变密码子但是没有氨基酸序列的改变（同义突变）。所有的基因在转录和翻译中都是从5′→3′端进行的，每3个核苷酸（密码子）编码一个特定的氨基酸。如果将一个核苷酸去掉（缺失）或加入（插入），将会改变读码框，最后得到完全不同的蛋白质（移码突变），这种突变得到的蛋白质通常是无功能的。如果嘌呤核苷酸被替换为嘧啶核苷酸，这种突变被称为颠换，反之亦然。而如果嘌呤被嘌呤替换或嘧啶被嘧啶替换，称为转换。其他种突变可能是几个核苷酸的缺失或增加。例如，肌强直性营养不良症，几千个三个重复的核苷酸被插入基因的3′端。另外一种基因突变的类型为基因转变，一个基因的一部分核苷酸序列插入到与另外一个基因相互作用的部位。正如前述，基因的突变正是通过改变蛋白功能部位的结构而产生有害的作用。

（四）遗传的外显率和表现度

外显率定义为被遗传有致病的突变并表现出疾病的一个或多个特征的个体在一个家系中的百分比。外显率是一种全和无的现象，任何现象的出现哪怕是最微小现象的都是基因在个体中的完全外显。非外显为没有任何可以观察到的表型。这种特点与表现度不同，表现度是指临床表型的各种性状，比如严重性。因此，通过定义可知，要有表现度的存在，必须是外显的。无数个遗传和环境因素都能够影响基因的表达，因此几乎不可能确定何种因素是决定个人和引起疾病的最重要原因。这些因素列于表72-1。

表72-1　基因异常中影响表型的因素

1. 致病基因和突变
2. 修饰基因（遗传背景）
3. 年龄
4. 性别
5. 外源性或环境因素
6. 母亲因素
7. 出后生的转换（比如DNA甲基化）
8. 转录后和翻译后修饰
9. 基因与基因、基因与环境的相互作用

（五）遗传的模式

由单一异常基因传递给子代导致的遗传疾病可以建立预测模型，称为孟德尔传递方式。如前所述，每一个个体都具有每个基因的两个拷贝，称为等位基因，这些基因从父母传递给子代。孟德尔第一个定律认为2个等位基因独立的位于2个不同的分离的染色体上，并且完整的传递给子代，因此，子代从母亲和父亲得到的等位基因的机遇各为50%。孟德尔第二个定律认为在同一染色体的基因在2个染色体片段的杂交过程中是独立的（以下将会进一步讨论），因此，在2个基因位点的距离越大，在基因遗传时候就更容易分离。突变基因发生于22对常染色体或性染色体上都可能产生表型，根据突变基因部位可分为常染色体（显性或隐性）和性染色体连锁两类。显性遗传和隐性遗传指的是表型的特征而不是基因本身的特征。显性遗传指具有一个突变和一个正常等位基因的个体，将会表现为与突变等位基因相关的表型。而隐性遗传要求2个等位基因全部突变后才会产生表型。

1. 常染色体显性遗传　如前所述，显性遗传在杂合个体中就会出现表型。男女遗传概率均等，在子代的杂合子中有50%的概率被遗传上突

变等位基因。散发的病例是来自于一个种系的父母(一般是精子)中新发生的突变,而这些父母的体细胞未发现这种突变。当存在正常表型的父母携带突变等位基因或者存在婚外的亲子关系时,由于他们的基因表现度很低,常染色体显性遗传疾病通常会被误诊为散发病例。常染色体显性遗传的特征(图72-1):①每个患病的个体都有一个患病的父母,除非发生新的突变或杂合子父母低表现度;②子代正常和患病比例平均(各50%);③患者所生正常的孩子的后代都是正常的;④两性遗传给不同性别的后代概率均等,可出现男性至男性遗传;⑤可以成功的通过每一代进行垂直传递。常染色体显性遗传的其他两个特征,发作年龄较迟和临床表现的多样性上可以帮助与常染色体隐性遗传区别。

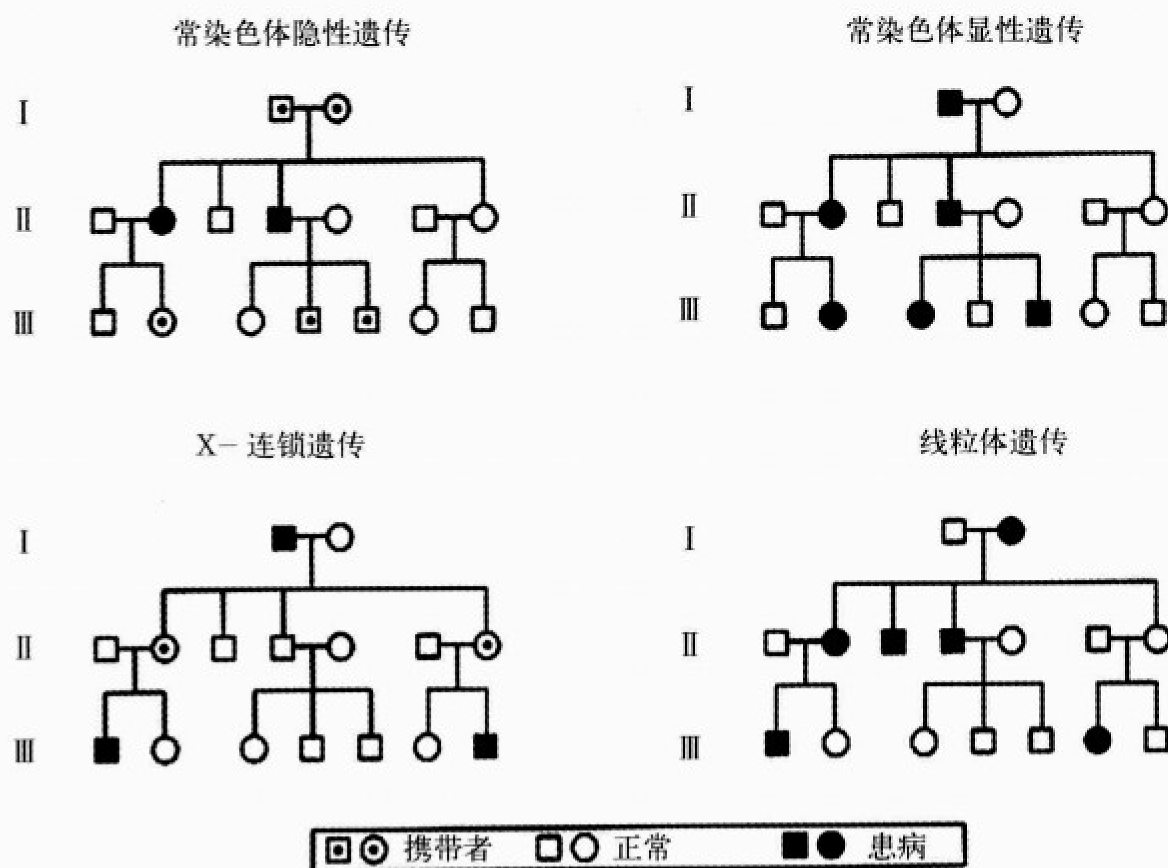


图72-1 本图系描述典型模式通常显性和隐性遗传性状、X连锁遗传,线粒体继承

正方形表示男性,圆形表示女性;实心圆形和正方形表示分别影响女性和男性

2. 常染色体隐性遗传 常染色体隐性遗传表型是与疾病发生相关基因位点上2个等位基因均发生突变(即纯合子),从而表现出临床症状。研究发现致病基因是在22对常染色体上,因此男、女性遗传的概率相同。疾病的临床特点典型,并且早期发作。与显性遗传相比,隐性基因异常患者通常在儿童时期就能够得到诊断,一般仅仅有1/4的儿童得到遗传。下面是常染色体隐性遗传特征(见图72-1):①父母通常临床表现正常(隔代传递)但是均为杂合子;②隔代患病,非垂直传递;③两性患病概率相同;④杂合子的子代中,有25%患病,50%为非患者的携带者,另外25%为完全正常的等位基因。

3. X连锁的遗传 X连锁的基因异常是位于X染色体的基因缺陷造成的。因为女性有2个X染色体,所以可能发生一个等位基因突变(杂合子)或2个等位基因突变(纯合子)。因此女性可表现为显性或隐性遗传。而男性只有1个X(另外1个是Y)染色体,所以当男性从他的母亲处获得异常基因后就会完全表现出症状。因此,X连锁显性遗传和X连锁隐性遗传仅仅是指女性的基因表达。因为男性必须将Y染色体完全传递给男性子代,不能将突变的X等位基因传给他的儿子,因此,在X连锁的基因异常中,男性至男性的传递是不存在的。另外,男性必须将他的X染色体给女性子代。所有具有一个突变X染色体

的女性都称为携带者，那些表现出临床症状的称为显性女性携带者。X连锁的遗传的特点（见图72-1）：①无男性至男性的传递；②受染者所有的女性子代均为携带者；③女性携带者的儿子中有50%的危险患病，而女儿有50%的概率成为携带者；④产生纯合子的女性只有出现在受染的男性和女性携带者所生的孩子中；⑤X连锁的隐性遗传家谱特点是偏的，因为只发生在正常携带者的儿子中，而不发生在受染者的姐妹之中（比如叔叔和侄子受染）。X连锁的遗传性心脏疾病有X连锁的心肌病，Barth综合征，杜氏（Duchenne/ Becker and Emery-Dreifuss）肌营养不良症。

4. 线粒体遗传　精母细胞对合子的线粒体遗传作用很低或没有作用，胎儿完整的线粒体DNA来自于卵母细胞胞浆中的线粒体。因此，由线粒体DNA的突变产生的表型仅仅来自于母亲。线粒体遗传的特点（见图72-1），包括：①遗传的频率和疾病的严重性在性别间均等；②因为仅仅通过女性传递，受染的男性患者其子女不会患病；③受染的女性患者的所有后代均会患病；④在家系中，疾病表现变化很大（包括外显不全）；⑤表型可能有年龄依赖的特点；⑥常发生器官的镶嵌现象。

二、基因定位和突变检测概述

（一）单基因病的染色体定位

在1980年以前，必须通过已知致病蛋白来确定致病基因，但是对于大多数疾病，疾病的缺陷和蛋白都是未知的。新技术的发展使染色体定位成为可能，包括：①用计算机进行连锁分析；②高信息DNA标记的发展，能够标记整个基因组；③通过聚合酶链反应（PCR）技术探测标记物。人类基因组中46个染色体包含着32亿bp个DNA。为了定位特定的基因，必须绘制出染色体的基因位点，这要求确定某个染色体基因位置，叫做DNA标记。DNA标记是一种有已知染色体位点的DNA多态序列，通过分析一条DNA可检测到DNA标记（详细见下文）。现在可以探测到的标记在所有染色体（有700个多态标记）上每隔不超过500万个碱基对（Mbp）出现一次。遗传测量的单位是厘摩（cM），是以遗传学家T. H Morgan名字命名的。1cM大小近似于100万个碱基对。标记像基因一样有2个等位基因，并且依照孟德尔定律传递给子代，个体中也会存在标记物的杂合子和纯合子。如果标记是纯合子，它就不存在连锁遗传。将所有的标记放置在每一条染色体上，就可以估计基因的距离，此时就产生了基因图。现在的基因图有超过5 000个分布在整个基因组中的高信息标记。

通过测定在同一染色体与致病基因接近的DNA标记使确定特定的基因位点成为可能，这种方法称为基因连锁分析。基因连锁分析的基本要求是疾病在一个家系中传递2～3代。至少6个遗传疾病受染的个体用于进行DNA标记共分离分析，当然分析更多的个体能得出更好的结果。

同源染色体对能相互配对，其中的一条随机通过父母传递给子代，染色体上的每一个基因，等位基因和标记都独立的传递下去，因此，任何2个基因（基因或标记）被共同传下去的概率是靠机遇（50%）。除非基因相距很近，在同一个染色体上的每一个基因都是独立的传递下去的，这种在同源染色体杂交中的共分离机制见（图72-2）。在减数分裂中，基因被连续的混合起来，所以除同卵双生，没有任何两个体DNA标记具有相同的基因型。在减数分裂之前，两个同源染色体相互连接形成桥（交叉），这使它们之间的相同部位的片段可以相互交换，从而在同源染色体上的各种基因产生杂交。基因位点在同源染色体上位于同一染色体位置，在这里它们相连，就像在它们的原始的同源染色体上一样。在杂交中，没有染色体物质或基因的丢失，但是杂交导致染色体连续的混合，以至于使两个子代绝不相同。杂交仅仅发生在同源染色体之间。平均在每次减数分裂中，同源染色体对发生33次杂交。杂交用遗传的术语来说是指重组。

1. 家族史和评价　评价遗传疾病的最重要的部分是家族史。首先，它为诊断一个家系特定表型和遗传模式提供线索。比如一个人的种族背景可能提示要对此人进行特殊的遗传筛查，例如在非洲或地中海地区的人群中进行血红蛋白病或在东欧地区（德系犹太人）中进行Tay-Sach病的检查。一个具有医学问题并传给家系，引起内科医生的注意的个体，称为先证者或指示病例。所有个体的遗传信息都按先证者的第一级亲属、第

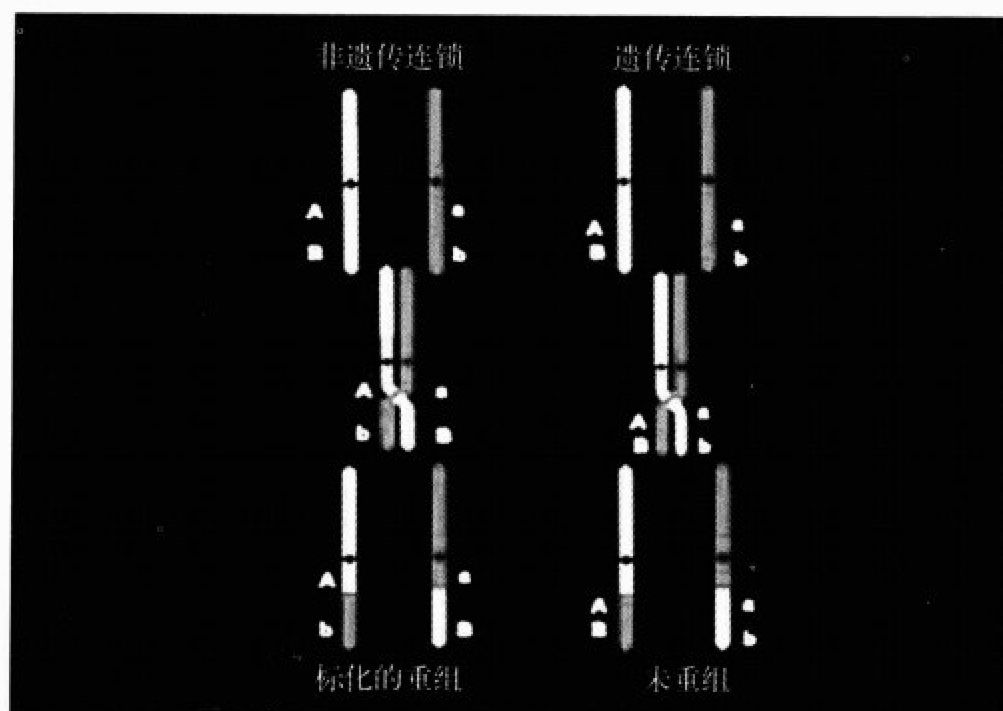


图 72-2　连锁分析

轨迹 A(疾病位置)和 B(DNA 标记位置)的位置靠近时,它们之间有极少交叉的机会。因此,即使在减数分裂时,它们之间发生同源染色体的交叉,一二位一同分离(cosegregate)进同一后代联系在一起,因而被认为是基因显示连环遗传

二级亲属或第三级亲属逐级收集。先证者的第一级亲属是他的父母和孩子,第二级亲属是先证者的叔叔、姑姑、祖父母和孙子女,第三代是他的表/堂兄妹、姑祖母、叔祖父、曾祖父母和曾孙子女。从而产生了系谱图(如图 72-1)。收集的信息包括医学问题、怀孕,如果死亡,还要记录死亡的年龄和原因。如果要绘制系谱图和了解特殊的家系信息,还需要询问更多的问题,包括是否家系的其他成员有过相同或相似的疾病,收集家系中出生缺陷,精神发育迟缓,婴儿早期死亡,流产,死产或其他疾病、残疾。有一些异常甚至在一个家系中也存在着不同情况(即临床异质性)。例如,如果是诊断肥厚型心肌病患者,需要询问过早死亡或眩晕的病史。妊娠史可以提供可能致畸因素的暴露情况。末次月经的日期,是否有计划的怀孕,在怀孕前是否采取了避孕措施,怀孕被识别出来的时间,母亲产前检查的情况都需要记录。在怀孕期间出现的问题——比如流血,斑点,肌肉痉挛,发热,出皮疹或其他疾病;药物暴露史(包括处方和非处方药物),饮酒量,或"娱乐药物"的使用;在工作场所对潜在化学物的暴露史,或涉及到各种各样的习惯——都应该探究。妊娠和家系史都可以用来与临床体检结果相结合,寻找可能的病因学诊断,为进一步的诊断研究提供基础。病因学诊断能提示一个特定的心脏缺陷是否是家族性的(通过家族史),遗传性的但不是家族性的(散在的),致畸的(妊娠因素)还是多种因素造成的。预后和再发的危险性与诊断的准确性和可能的病因呈强相关。总之,收集准确的表型特征是所有的遗传研究的基础。

2. 遗传连锁分析的概念　尽管染色体和基因在减数分裂中自由组合,但一般有 2 或 3 个基因位点(等位基因)能共同遗传下去的,因为它们相距很近,从而不能在其间产生交叉桥。如果 2 个基因位点在超过 50%的时间中能共遗传,则被认为是连锁基因。为了绘制致病基因的染色体图谱,应选择染色体上均等分布的 DNA 标记。DNA 是从一个家系所有成员(正常人和患者)和所选择标记的基因型中获得。如果 DNA 标记与受染个体的表型能够共同遗传,DNA 标记所在的染色体位点的物理距离会与致病基因位点十分接近,这称为致病基因与 DNA 标记的遗传连锁。遗传连锁分析的概念(见图 72-2)。左面的图显示了 DNA 标记和疾病基因位点之间的基因连锁

关系，并以孟德尔显性规律遗传。标记为“A”的等位基因为致病基因，而相对应的同源染色体的等位基因“a”编码同样的蛋白，但是未出现变异，因此为正常等位基因。标记为“B”和“b”的等位基因为DNA标记，它位于已知的位置，但与疾病无关。在右边的图显示，疾病和标记的基因位点相距很近，所以在家系中倾向产生共遗传。相反，在左面的图中，因为“A”和“b”基因位点相距很远，所以在2个基因位点之间发生重组和杂交；使2个基因分离。明确的计算出是否存在基因连锁是非常复杂的，需要先进的计算机程序。计算连锁成立与不成立的比率，如果存在连锁，比率至少应该为1 000∶1。一般将连锁比率的对数称为LOD评分（比率的对数值），如果LOD评分为3或以上意味着基因连锁。如果LOD评分为－2（即10^{-2}或100∶1不连锁的比率），就排除基因连锁的存在。2基因被分开重组的似乎比随它们之间的距离增加而增加。发生基因连锁时，DNA标记和致病基因之间距离变化很大，可能从1～50Mbp，但是，通常为1～10Mbp。因此，遗传连锁分析的遗传分辨力在1 Mbp最佳。

在单独采用基因连锁分析的基础上就可能构建所有DNA标记的染色体图，其中标记的距离大小是以厘摩做单位的。在减数分裂中计算无数个DNA标记的重组是十分复杂的过程。在2个标记，2个基因或基因和标记之间发生重组频率大小是杂交事件的基因数量与减数分裂基因总数量的比值。在DNA标记和致病基因位点的重组频率越低，它们在染色体之间的物理距离就越近。尽管DNA标记和致病基因位点的距离很近，以至于能够发生遗传连锁，但是仍会发生重组。因此重组能发生的界限大致的反映了两基因位点的物理距离。重组分数（或者是θ）用于估计基因连锁基因的距离[厘摩（cM）]。在两基因位点中存在1%的重组频率或杂交，是否能被2个基因或1个基因和1个DNA标记占据，反映了它们之间距离接近1cM（厘摩）。如果标记和基因位点相距1cM（厘摩），这意味着在减数分裂中在它们之间只有1%的可能杂交，而它们共遗传的概率是99%。这就从统计学上获得了基因图，当然，这个距离的计算只是近似值。

3．基因和突变的鉴定　自从已经绘制出基因在染色体的位置以来，第一个试图确定基因的技术为位置候选基因途径。基因组中仅仅有30 000个基因，而已经绘制出100 000个表达序列标签（ESTs）。ESTs是独特的DNA序列，长度为100～200bp，它的每一个部分都代表部分基因表达序列。这些基因和ESTs都能够在美国、欧洲和日本的互联网数据库中查到，并且这些数据库每日更新。

已知候选基因或它们的代表ESTs通常通过PCR被扩增出来，从而确定是否存在突变分离疾病。如果在这个区域中没有与候选基因共分离的突变，就必须克隆这个区域。这种途径就称为位置克隆。它的命名仅仅是根据它克隆的区域位置与遗传连锁DNA标记相关。一般不会出现位置克隆，除非在两侧DNA标记≤1cM时才会出现。为了减少位置克隆区域，需要增加家庭成员才有希望发现杂交，以至于DNA标记能够以极短的距离（<1cM）分布在所有受染的基因上。在这个区域中DNA标记的聚集物能够代表受染个体遗传的单倍体和包含责任基因。为了证明是基因引起的疾病，必须确定突变，并与疾病共分离，而且不存在于家系其他的未受染成员中。通过基因连锁方式绘制遗传疾病的染色体图的方法和后续的基因分离步骤都总结在表72-2中。

（二）多基因病

人类的基因组含有超过200万个不重复的SNPs，它们造成了人与人之间多样的疾病，临床结果，药物治疗的反应（药物反应遗传学）的易感性。SNPs位于基因的调节和编码区域，能够影响编码蛋白质的表达或功能，因此SNPs是有功能的，并且具有潜在的生物和临床意义。基因功能的变异体能够对复杂表型的易感性产生有益或有害的作用。一般来说，遗传变异体大量出现与复杂疾病的病因有关，而每一个特定的变异体只能解释小部分患病风险（与基因型相关风险）。由于多基因变异体位于基因组中同一和不同染色体上，形成了多基因疾病的发病机制，并且疾病不遵从孟德尔遗传模式，所以它缺乏候选基因变异体（等位基因）与遗传表型的共分离。结果使多基因疾病很难建立起基因变异体与复杂性状易感性的病因联系，并且经常需要进行复杂的体内外功能实验研究证明它们之间的联系。

表72-2 有关染色体基因作图和定位的步骤

1. 确定具有家族性疾病的家族
2. 从此家族中收集资料
3. 根据临床情况对此病进行准确诊断，使用一致、客观的标准，将正常个体从受染者或未确定病因者中区分出来
4. 采集血样，进行即刻的DNA分析，培养类淋巴母细胞系确定DNA再生资源
5. 建立家族谱系
6. 进行DNA分析，围绕人类基因组检验已知染色体基因位点标记，试图发现与标记基因相关疾病
7. 确定基因
8. 确定引起疾病的突变
9. 证明突变基因和疾病之间的因果关系
10. 建立简便的方法筛查突变基因

确定复杂疾病的易感基因最常用的技术是候选基因的等位基因关联研究，研究候选基因的变异体或单倍体与特殊表型的关联。最常用的方法是病例对照研究，将两组单倍体和基因型的频率进行对比。选择具有广泛的和谨慎特征的表型的人群进行纵向的前瞻性研究，能够提供更为强烈的证据。关联研究一般都是易于得出虚假的结果，这种研究出的结果一般被认为是短暂不确定的，必须进一步实验室研究。特别是在回顾性病例对照中，等位基因关联的研究是在一个很小样本中进行。关联实验的设计、样本量、生物学似真性都为观察基因型或单倍体与复杂表型的关系提供了线索。

第二种鉴定基因复杂性状的方法是在基因组范围内寻找并分析多态的DNA标记与表型的分离。此技术的原理是基于具有表型的两个亲属中具有易感等位基因的似然性。例如，两个同胞之间具有共同的易感基因的可能性高于偶然人群。同胞对分析经常需要超过300个同胞对。这种方法的变异方法，如传递平衡不平衡实验（TDT），已经应用于检测复杂疾病。这些方法是利用基因连锁不平衡原理（LD）去定位易感基因的位置。LD显示如果2个DNA标记在基因组中位置很近，就比随机标记更容易发生共分离。LD的技术基础包括不完全外显率的独立性，假阳性表型，基因的异质性和疾病相关等位基因高频率。例如，根据LD的原理，在同胞对基因连锁分析中认为受染的同胞具有相同的疾病相关基因的比率高于随机病例。同胞对基因连锁分析是定位与基因型高度相关发病风险的基因（大约＞4）最好方法。在对中度基因型高度相关发病风险易感性基因的定位上，采用TDT比LD更有效。TDT能够检查出来杂合子父母传至子代的特异等位基因。一个受染子代更容易从杂合子父母中获得疾病相关表型，概率高于随机（自由遗传概率为50%）或非受染子代。其他几个变异体的等位基因共享的研究方法，也已用于定位复杂特性的易感基因。目前，阻断单倍体的关联研究，评价来自多重SNPs单倍体遗传方式，是一种值得期待的研究。目前，正在努力进行人类基因组的单倍体图（LD图）的研究，以期达到定位复杂性状的易感基因，为发现临床表现的遗传决定因素和遗传药理学研究打下基础。

三、遗传咨询原则

遗传咨询应该为患者提供诊断、可能的病因和预后的信息。除此之外，还要针对疾病心理社会的问题、生育的意见和产前诊断的价值进行一系列讨论。遗传咨询应该采用非直接的，无偏见的态度提供信息。而家庭成员应该能根据提供的医疗信息综合考虑他们的宗教、道德、文化、社会背景和经济地位来做出决定。尽管，一个遗传咨询师偶尔感觉到对某对夫妇做出的决定很失望，但是有效的遗传咨询是不会让个人的偏见影响咨询作用。然而，在这个过程中经常会产生一些主要的伦理学问题和争端，特别是在面临有关非亲子关系、性别选择、终止妊娠和是否对畸形婴儿终止治疗的问题时。遗传咨询师给夫妇提供的很多

有关生育的意见，并不一定都能接受，它还受着宗教和文化习俗的影响。因此，所提意见应该保持一种敏感的态度。在遗传咨询中所存在的最常见的误区是产前诊断和与流产的关系问题。产前诊断并不意味着父母应该或愿意终止妊娠。在多数情况下，产前诊断的信息能够帮助夫妇确定生育另外一胎残疾孩子的危险性大小，实际上，这种危险性比预想的要低。如果早期发现孩子的缺陷，专家就会采用更多的诊断方法，使父母做出更合理的决定，以便在产前或产后及时对婴儿进行医学处理。

随着基因研究发现的不断进展，分子医学、分子诊断都开始应用于遗传咨询，预示着未来进行基因治疗的可能性。随着基因基础知识的积累，健康保险单位的区别能力也随之增强，这些政策能够根据基因排除有患病危险的个人或基于预定疾病收费过高。因此，人类基因计划组织者意识到，需要保护志愿参加遗传研究和以及其他分子实验研究的个人。也是因为这个原因，国立卫生研究院——也成立了能源部门(NIH-DOE)有关人类基因计划的伦理，法律和社会关系工作组。国会已经通过法案禁止公司使用DNA分析的手段评价个体的遗传风险作为雇佣的基础。然而，仅仅有11个州禁止使用DNA分析手段来决定是否给予医疗保险或他们是否给予高风险或低风险的保险费。

四、染色体缺陷造成的心血管异常

染色体缺陷造成的心血管异常，见表72-3。最常见的染色体缺陷将在以下部分简短描述。

表72-3　部分与心脏疾病有关的染色体异常列表

染色体缺陷	综合征	心脏表型
45X	Turner综合征	主动脉缩窄，ASD，主动脉狭窄
5-三体综合征		主动脉弓离断
13-三体综合征	Patau综合征	CHD，VSD
18-三体综合征	Edward综合征	CHD，VSD
部分20q三体综合征		右位心
21-三体综合征	Down综合征	CHD，ASD，VSD，PDA
22-三体综合征		VSD
部分22-四体综合征	Schmid-Fraccaro综合征	CHD，肺静脉异位引流
4p缺失	Wolf-Hirschhorn综合征	CHD
7q11.23缺失	Williams综合征	CHD，主动脉瓣上狭窄，高血压，MVP
父系15q11缺失	Prader-Willi综合征	CHD
17p缺失	Miller Dieker综合征	CHD，ASD
22q11缺失	CATCH-22，DiGeorge和Velocardiofacial综合征	CHD
5p15.1-3重排	Cri du Chat	CHD
8号染色体重组	San Luis Valley综合征	法洛四联症

CHD. 先天性心脏病；ASD. 房间隔缺损；VSD. 室间隔缺损；PDA. 动脉导管未闭；MVP. 二尖瓣脱垂

(一)Turner综合征(45X)

Turner综合征是女性最常见的染色体异常疾病，活产新生儿的发生率为1/2 500，世界范围内大约有1 500万例患者。病因是只有部分或完整的X染色体单体。它具有特征性的心血管病异常，身材矮小，低位耳，蹼颈，宽胸，乳距宽，外周淋巴水肿，卵巢发育不全。心血管异常是非常常见的，检出率为23%～40%。最常见的心血管异常是主动脉瓣二叶瓣化和主动脉缩窄，两者分别占成人患者的10%～20%和10%。在儿童期这些异常的检出率高于成人。不太常见的心血管异常有主动脉狭窄，部分静脉异位引流，室间隔缺损(VSD)，主动脉扩张和夹层的病因部分是由于同发的高血压(详见第12章)。

Turner综合征是由于缺失一条X染色体造成的，有50%的病例为45X核型，13%为嵌合体

(45X/46XX,45X/47XXX)。Turner综合征的发病机制为遗传基因(位于X染色体上)单倍体效率低下,在正常情况下,这些基因可逃脱被灭活。正如前述,正常女性具有XX核型,其中一个X拷贝在早期胚胎发育过程中失活,不过只是一部分失活,两个基因拷贝在正常发育过程中都必须存在。导致Turner综合征特异心血管表型的基因尚不清楚。但是,我们已经发现的SHOX(身材矮小同源异形盒包含基因)和PHOG(拟常染色体同源异形盒包含成骨基因)与Turner综合征的身材矮小发病有关。

(二)Down综合征(21-三体综合征)

Down综合征是引起精神发育迟缓和先天性心脏病的主要的病因,它具有一系列面部和体型的特征。Down综合征在新生儿的发生率大约为20/10 000,在美国就有超过300 000人患此病。患Down综合征的危险随着母亲怀孕年龄增加而增加。30岁的母亲生育此患儿的危险为1/1 000,而在40岁还会增高10倍。在子代中的再发率为1%～2%。临床症状包括心脏和胃肠道先天性异常;内眦赘皮,扁平面部,小而圆的耳朵,外眼睑上斜,颈部多余赘皮和短头畸形。并且能够增加患Down综合征相关的白血病,免疫系统缺陷和早老性痴呆症的危险。大约有一半Down综合征的患者具有心脏畸形,最常见的包括心内膜垫缺损和单纯室间隔缺损,发病率分别为45%和35%,而单纯性继发型房间隔缺损(ASD)约占8%,法洛四联症约占5%(参见第12章)。

Down综合征的病因是21-三体,有95%是完全的三体,2%为染色体易位,3%为嵌合体。母体来源的在减数分裂期发生的大量错误,导致了21-三体的发生,其中发生在减数分裂Ⅰ期的大约有2/3,在减数分裂Ⅱ期的有1/5。确切的致病基因尚不清楚。然而,已经定位了与精神发育迟缓和面部特征有关的大约500万bp长的Down关键部位(DCR)。DSCR1是候选基因之一,在心脏和脑中表达丰富,它是心脏异常和精神发育迟缓的候选基因。

Down综合征的发病机制不清,但是似乎与一些多重连续基因表达增加有关。研究证明Down综合征患者的大脑中DSCR1过度表达,并与依赖钙调蛋白的磷酸酯酶A相互作用,催化Ca^{2+}钙调节蛋白依赖的蛋白磷酸酶位点。

(三)Edwards综合征(18-三体综合征)

Edwards综合征是最常见的第二个三体综合征,它在活产新生儿的发生率为1/3 000～1/7 000,大部分的婴儿在2周内死亡,而只有近10%患儿的活过1年。此综合征主要特征的为心脏异常、小头、枕部突出、前额窄、低位和畸形的耳朵、小下颌、唇腭裂、握拳时手足趾重叠、摇椅足和各种疝气。大约有90%的病例存在有心血管异常,包括VSD、ASD、动脉导管未闭、肺动脉狭窄、法洛四联症、大动脉转位、主动脉瓣二叶瓣、瓣膜发育异常和主动脉缩窄。90%的病例为完全三体,而3%为染色体易位和1%的嵌合体。导致心血管异常的致病基因尚不清楚。

(四)Patau综合征(13-三体综合征)

13号染色体三体是一种少见的基因异常,它在活产婴儿的发生率为1/5 000,具有非常高的死亡率,将近有50%的患儿在第1个月内死亡。此综合征包括心脏、泌尿生殖、颅脑和中枢神经系统的异常。特征的表现包括小头,斜前额,小眼球,唇颚裂、轴后性多指症、肾的异常包括多囊肾。80%的病例中具有心脏异常,包括VSD、ASD、动脉导管未闭、肺动脉狭窄、主动脉缩窄、右位心和永存动脉干。

Patau综合征大部分是由于减数分裂时13号染色体不分离造成的,小部分是由于易位造成的。5%的病例属于嵌合体。目前,13号染色体三体的致病基因尚未知。

(五)DiGeorge(CATCH-22)/Velocardiofacial综合征

DiGeorge/Velocardiofacial(VCSF)综合征是常染色体显性遗传的先天畸形,是由于22号染色体长臂(22q11)上大量的片段半合子的缺失造成的。导致包括心脏和面骨等多器官异常。在人群中的患病率接近1/4 000,占所有先天性心脏异常疾病的15%。CATCH-22术语表示心脏、异常颜面、胸腺发育不全、腭裂和低钙血症(由于甲状旁腺发育不良造成的)和第22号染色体。包括各种的先天性心脏缺陷,如法洛四联症、主动脉弓离断、永存动脉干和动脉导管未闭。VCSF患者具有颅面异常、腭裂和各种心脏异常,比如主动脉弓异常、法洛四联症和VSD。通常也可能存在有心

脏瓣膜病和心肌病。

此病的片段缺失一般很大，包括将近 3 200 bp 的 DNA 多重基因。然而，已经通过基因连锁分析确定致病基因存在于一个将近 300～600 bp 关键部位，称为 DiGeorge 关键区域(DGCR)，包括将近 25～30 个候选基因。主要的候选基因之一是 UFDIL，编码一种蛋白，与遍在蛋白的降解有关，它在细胞系的胚胎发育中表达与 DiGeorge 综合征密切相关。在某个具有类似 DiGeorge 综合征表型的患者中发现人类转录因子 UFDIL 的大量缺失，进一步的提供了支持依据。此外，UFDIL 的表达也与圆锥干和第四个胚胎时期的动脉弓发育有关。因此，UFDIL 的缺失造成了主动脉弓离断和特征性病变。此外，UFDIL 缺失鼠由于第四动脉分支发育异常产生了典型的心脏表型。因此，DiGeorge 综合征的心脏畸形的发病机制与胚胎时期 UFDIL 表达下降(单倍体低效率)有关。除了 UFDIL 基因，还有 ZNF74 基因，起自异常发育的第三和第四对咽隐窝，编码锌指转录因子，与 DiGeorge 综合征的其他特征的发病机制有关。

五、特定先天性心脏病遗传的基础

许多先天性心脏病是单独发生的，而不是染色体异常复杂表型的一部分。最近，又确定了几种先天性心脏病的致病基因。目前进行的初步研究都涉及单纯性先天性心脏病的发病机制，即与胚胎发育中调节心脏基因表达的几个转录因子缺失有关。当然，还需要考虑表型，基因位点和等位基因的异质性。下面将讨论几种特殊表型的遗传致病因素。

(一)主动脉瓣上狭窄

主动脉瓣上狭窄(supravalvular aortic stenosis，SVAS)是一种常染色体显性遗传疾病，它的特点是主动脉窦上部分升主动脉的不连续狭窄。它一般是作为 Williams 综合征的一种表型(或 Williams-Bueren 综合征)，并合并某些精神发育迟缓、高钙血症、特征性面容和其他重要血管的狭窄。SVAS 在活产新生儿的发生率为 1/25 000。

SVAS 的致病基因初步定位于染色体的 7q11.23 上，接着确定了编码弹性蛋白的 ELN 基因。几乎所有的单发 SVAS 的病例都是由于 ELN 的变异，包括大量点突变和缺失突变。突变导致弹性蛋白缺乏，在血管系统中表现为血管壁缺乏弹性，继而被纤维代替，导致血管应力应变之间的关系改变(弹性蛋白动脉病)。因此，单一等位基因的不足性是 SVAS 的主要的发病机制。

Williams 综合征的患者可能表现出其他心血管表型，包括肺动脉狭窄、主动脉瓣和二尖瓣的异常和法洛四联症。98％的 Williams 综合征的患者具有 1 500bp 缺失突变，其中包括 ELN 和其他 17 个连续基因。这些基因对特殊表型的发病机制的作用至今未知。

(二)家族性房间隔缺损

房间隔缺损(atrial septal defect，ASD)是最常见的先天性心脏病之一，它的患病率大致为 1/10 000。ASD 通常是散发的，但是，也有研究描述了家族性 ASD 的常染色体显性遗传模式。一般 ASD 患者直到 30 岁或 40 岁时才会出现症状，症状一般是由室上性心律失常引起的心悸、症状相关的肺动脉高压和左向右分流造成的右侧容量负荷过重的临床表现。在四五十岁时，如果房间隔缺损没有得到纠正，就会导致心衰和过早死亡。

第一个确定的家族性 ASD 的基因是 CSX1，它是老鼠基因 Nkx2.5 的人类同系物和果蝇黑素中的锡匠。编码 CSX1 的基因位于 5q35，它是调节各种心脏基因表达的主要心脏特异性转录因子。已经报道了继发型 ASD 和传导障碍患者中存在着多重突变。突变经常会导致单一等位基因的不足性，即在 DNA 连接区域发生点突变，降低 CSX1 与促进子的亲和力，从而减少心脏特异基因的表达。CSX1 引起的临床表型不仅包括 ASD，还包括其他先天性心脏病：VSD、法洛四联症、主动脉瓣下狭窄和肺动脉闭锁。

(三)Holt-Oram 综合征

Holt-Oram 综合征是罕见的常染色体显性遗传疾病，此病的特征是心脏和上肢的发育异常，因此，又称为手-头综合征(见第 12 章)。它最常见的先天性心脏病是房、室间隔缺损，还有传导障碍和房颤。上肢的异常多种多样，包括腕部轻微畸形到肩锁骨发育不良。但是最常见的是桡骨轴前异常。

在染色体 12q24 上编码的转录因子 TBX5 突

变，与 Holt-Oram 综合征的心脏和骨骼异常有关。已经发现大量与 Holt-Oram 综合征有关的基因突变，大部分是无意义的，移码突变和连接异常。可能的分子机制是单一等位基因的不足性，导致 TBX5 表达水平降低，因此出现形态上的异常。单一等位基因的不足性是由于平截或移码突变造成的，从而导致心脏和手的严重出生缺陷，而点突变主要影响手和心脏的发育。在基因 5′端发生的突变主要表现为心脏异常，而骨骼病变轻微；在基因 3′端发生的突变导致严重的骨骼病变和轻微的心脏异常。

(四)Ellis-van Creveld 综合征

Ellis-van Creveld 综合征是常染色体隐性遗传的骨骼发育不良疾病，与许多先天性心脏病伴随发生。骨骼异常包括短肢，短肋，轴后多指和指甲和牙齿发育异常。在 2/3 的病例中存在着 ASD 和共同心房等典型的心血管畸形(见第 12 章)。

负责 Ellis-van Creveld 综合征的基因被定位于 4p16.1，位于 FGFR3 的附近区域，可以造成软骨发育不良和不全。后来，我们确定了一个新的基因——EvC 基因，在此基因上发生了左拼接剪接，平截和错义突变。Ellis-van Creveld 综合征的发病机制仍然未知。

(五)家族性动脉导管未闭(Char 综合征)

动脉导管未闭(PDA)是一种可以单发的或与其他先天性心脏病合并发生的心脏异常。在 Char 综合征患者中已经描述了 PDA，是一种常染色体显性家族性的疾病。Char 综合征最早在 1978 年首先被 Florence Char 所描述，该病的特征是面部畸形、五指中指(趾)发育不良和 PDA。综合征也包括主动脉瓣二叶瓣，特征性的面部表情，多指(趾)和五指(趾)弯曲。由 PDA 引起的主要临床特征包括左心衰竭和肺动脉高压的症状和体征。

最近发现与 Char 综合征有关的基因在染色体 6p12-21 上。后来发现与编码神经嵴相关的螺旋转录因子 TFAP2B 的突变有关。这些暗示 Char 综合征是由于神经嵴细胞衍生物紊乱的结果。

(六)Noonan 和 Leopard 综合征

Noonan 综合征是一种少见的常染色体显性遗传疾病，疾病的特征是颜面发育异常，肥厚型心肌病，肺动脉狭窄，精神发育迟缓和出血性疾病。Leopard 综合征(包括痣，心电图显示的传导异常，眼距过宽，肺动脉狭窄，外生殖器异常，生长缓慢和耳聋)是 Noonan 综合征等位基因的变异体。肺动脉狭窄和肥厚型心肌病是最基本的心脏表型，心内膜和心肌的纤维化也有报道。Noonan 综合征也与心脏颜面皮肤综合征和其他先天性心脏病如多发性神经纤维瘤有关。

Noonan 综合征有一半的病例是散发的，另外一半是常染色体显性遗传。常染色体显性遗传的 Noonan 和 Leopard 综合征的致病基因定位于 12q22 染色体上，后来确定了能够编码蛋白酪氨酸磷酸酶的非 11 受体(PTPN11)。发生在 PTPN11 的突变是错义突变，位于氨基末端 Src 第 2 同源区(N-SH2)和蛋白酪氨酸磷酸酶(PTP)区域的相互作用部分。Noonan 综合征的发病机制是作用于酪氨酸磷酸酶的功能增加。其他 Noonan 综合征的致病基因未知。

(七)家族性黏液瘤综合征(Carney 综合征)

黏液瘤是最常见的心脏肿瘤，一般是散发的。大约有 7%的黏液瘤是家族性的并为常染色体显性遗传模式(见第 85 章)。家族性黏液瘤一般是 Carney 综合征的一部分，Carney 综合征包括心脏黏液瘤、内分泌异常和皮肤色素沉着。LAMB(痣，房间隔黏液瘤，黏膜皮肤瘤和兰痣)和 NAME(痣，房间隔黏液瘤，神经纤维瘤和雀斑)综合征被认为是 Carney 综合征变异体。Carney 综合征的部分表型包括房室和皮肤黏液瘤、内分泌肿瘤、库欣综合征等异常和着色斑病等皮肤异常。房间隔黏液瘤的临床症状包括发热、关节痛、呼吸困难、舒张期隆隆杂音、肿瘤扑落音和系统栓塞。

Carney 综合征呈基因位点异质性，目前至少已经将致病基因定位于染色体的 17q24 位点和 2p 位点上。家族性心脏黏液瘤(Carney 综合征)主要病因是来自于在染色体 17q24 位点处的 PRKRA1A 基因的突变，它编码环磷腺苷依赖(CAMP)的蛋白激酶的 α 调节亚单位。PRKRA1A 基因的移码突变导致单倍体低效率，这也表明 PRKRA1A 基因功能类似于肿瘤抑制基因。

(八)内脏异位

内脏异位是内脏解剖位置不对称的逆转。在全内脏异位病例中,所有内脏器官都呈镜像方式逆转。内脏异位是不动纤毛综合征(immotile cilia syndrome 又称原发性纤毛运动不良 primary ciliary dyskinesia)中的组成部分。Kartagener 综合征包括内脏异位,支气管扩张和男性不育。大部分内脏异位病例是散发的。也有常染色体隐性,常染色体显性和 X 连锁遗传病例的报道。

内脏异位是不动纤毛综合征,如 Kartagener 综合征中的组成部分,是由于动力蛋白的突变引起的。动力蛋白是大分子蛋白,与三磷腺苷酶(ATPase)细丝间相互作用从而产生能量和运动。已经在不动纤毛综合征(内脏异位)的患者身上发现了位于染色体 9p13-p21 上的动力蛋白基因丝的中间链 1(DNAI1),染色体 5p 上的动力蛋白基因丝重链 5(DNAH5)和染色体 7p21 上的动力蛋白基因丝重链 11(DNAH11)的突变。

内脏异位致病基因也定位于染色体 Xq26.2 上和 ZIC3 的突变,ZIC3 是编码小脑锌指蛋白基因,它与男性内脏不定位和女性内脏正、反位有关。其他的一些造成左右轴异常的致病基因,包括在 2 号染色体上的 CFCI 和 LEFTB(也叫 LEFTY2)和 ACVR2B,编码苯丙酸诺龙受体 Ⅱ B。

(九)Alagille 综合征(肝动脉发育不良)

此病是常染色体显性遗传疾病,它的特征是心脏右位,眼睛、骨骼和肾脏发育异常。大约 70%的病例有心脏异常;最常见的心脏异常是弥散的肺动脉狭窄,其他包括肺循环发育不良,肺动脉闭锁,法洛四联症,主动脉缩窄,继发型 ASD、PDA 和 VSD。致病基因是 JAG1,位于染色体 20p12 上。JAG1 是细胞表面蛋白,切口受体的配基。在细胞发育中,通过切口细胞中信号通路来调节细胞的决定作用。此基因的点突变或缺失会导致单一等位基因不足性和细胞黏附缺陷。

六、心肌基因性疾病

心肌病定义为一组发生在心肌的原发性缺陷,这种缺陷造成心肌细胞的结构和(或)功能异常。心肌病的病因是收缩肌节蛋白的突变。这种原发性的缺陷不仅仅影响心脏,而且影响其他组织和器官,比如还存在着代谢异常的心肌病变和线粒体性肌病。心肌功能异常也可继发于系统的、浸润的、毒性的和内分泌异常;冠状动脉粥样硬化和瓣膜病。在这些情况下,心肌非原发性缺陷,因为这些心肌受累的疾病是继发性的,所以不是心肌病。

心肌病根据表型特征分为四组:肥厚型的、扩张型的、限制型的和致右室心律失常型心肌病。虽然表型的分类有利于临床和使用方便,但并不能反映心肌病的分子和基因基础,因为在明显的表型当中会存在着基因突变的重叠现象。

(一)肥厚型心肌病的基因基础

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy,HCM)是相对常见的常染色体显性遗传疾病,临床上诊断为没有外负荷增加的情况(不能解释的心肌肥厚)而出现心肌肥厚(室壁厚度≥13mm)。HCM 在年轻人中的患病率大约为 1/500,在老年人中更高,因为它具有时间依赖的外显率(见第 77 章)。

HCM 的临床诊断指标为心肌肥厚,大约在 2/3 的病例中心肌肥厚为非对称性的,表现为显著的室间隔肥厚(图 72-3)。因此,非对称性室间隔肥厚指的就是这种情况。心肌肥厚仅限于心尖部(心尖肥厚型心肌病)的情况很少见。形态学上表现为左心室腔小,左心室射血分数——用于测量整体的收缩功能增加。然而,通过测定更敏感的心肌功能指标显示心肌的收缩和舒张功能实际上是受损的。一般引起舒张功能受损,导致了左心室舒张末压增高,从而出现心衰的症状。

肥厚型心肌病的患者临床症状表现多样,由轻微或无症状至严重的心衰。疾病的发作时间不同,但一般患者的临床症状在三、四十岁之前不会变化。大部分患者表现为无症状和轻微症状。主要的症状是呼吸困难、胸痛、心悸和(或)晕厥。心律失常特别是房颤和非持续性室性心动过速相对常见,可以伴有预激综合征(WPW)但是不常发生。突然死亡(SCD)和严重的收缩性心衰相对常见。然而,在无症状和看似健康的年轻 HCM 患者当中,突然死亡可能作为首发症状。事实证明,



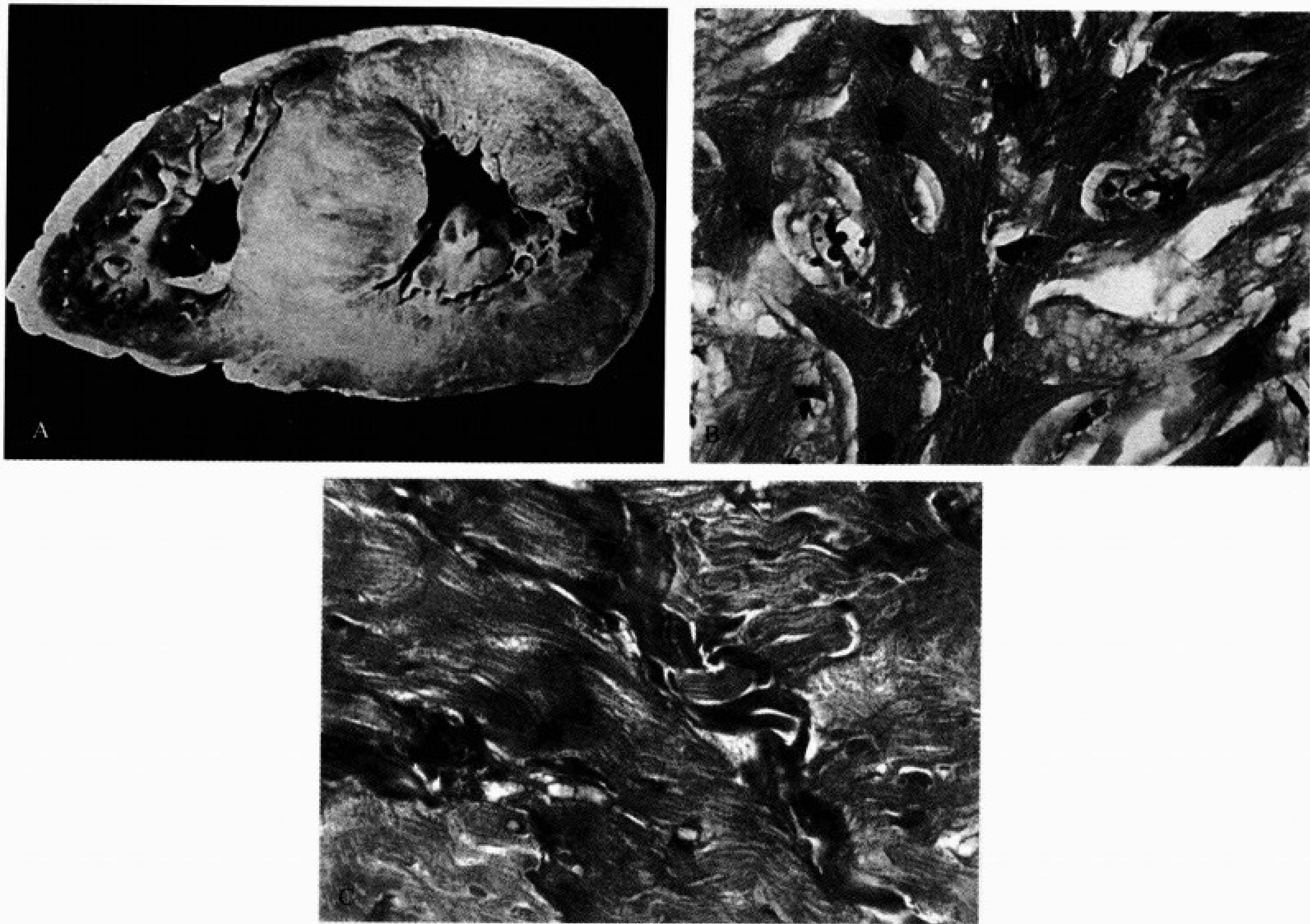


图 72-3 肥厚型心肌病的主要病理特征

A. 大体特征主要为心肌肥厚，室间隔明显受累，左心室腔小；B. 心肌细胞肥大并排列紊乱；C. 间质纤维化

HCM 的确是引起年轻竞技运动员死亡的最常见原因，大约占所有这种死亡病例的 1/3。虽然如此，HCM 仍是一种良性疾病，它在成人中的年平均死亡率为<0.7%。

HCM 的病理特点是心肌排列紊乱，占心肌的 20%～30%，而在正常心脏中，排列紊乱的心肌比例<5%。心肌肥大和间质纤维化也很常见，而壁内冠状动脉内膜增厚和二尖瓣瓣器位置异常少见。室间隔部位的心肌肥厚和心肌排列紊乱的现象最显著，但心肌排列紊乱也常常分布于心脏其他部位。现在认为心脏肥厚、心肌细胞排列紊乱和间质纤维化是决定 HCM 的死亡率和病死率的主要因素。

1. *肥厚型心肌病的分子遗传机制* HCM 是一种常染色体显性遗传的异质性疾病。大约有 2/3 的患者具有 HCM 家族史，剩余的 1/3 是散发病例。家族性和散发的病例都是收缩肌节蛋白的突变引起的。在散发病例中，突变是新发生的，可以遗传给先证者的子代。心肌肥厚是心脏对所有伤害或刺激的普遍反应，在缺乏外负荷增加的情况下也能产生肥厚表型，主要原因是肌节蛋白突变而非其他因素。像这种原因不明的心肌肥厚，临床上称为 HCM，也发生在代谢性异常，线粒体疾病，三体综合征和先天性心脏病中。尽管 HCM 的发病机制可能因为不同种类的突变蛋白，或者部分蛋白的不同而不同，但它们总的表型是相似的。

(1) 致病基因和突变：先驱者 Christine 和 Jonathan Seidman 的工作已经阐明了 HCM 的分子基因基础。1990 年，第一次确定致病基因是在 β 肌球蛋白重链(MyHC)403 密码子(R403Q)上，产生谷氨酰胺替代精氨酸的突变。自此以后，大约发现了有超过 150 种不同的基因突变，编码 11 种收缩肌节蛋白和一些非收缩肌节蛋白(表 72-

4)。结果,HCM 被认为是收缩肌节蛋白的一种原发疾病(图 72-4,插图 30)。系统筛查出来的 MYHC 和 MYBPC3 基因突变,分别编码 β 肌球蛋白重链和肌球连接蛋白 C(MyBP-C),是最常见的引起人类 HCM 的致病基因,约占总病例数的一半。在 TNNT2 和 TNNI3 基因的突变,分别编码肌钙蛋白 T 和 I,也是相对常见的原因,分别占总病例数的 5%～10%。因此,MYH7、MYBPC3、TNNT2 和 TNNI3 基因突变占 HCM 总病例的 2/3。一小部分 HCM 病例是由编码 α 原肌球蛋白(TPMI)、肌钙蛋白 C(TNNC1)、肌联蛋白(TTN)、肌动蛋白(ACTC)和基本和调节轻链(分别是 MYL3 和 MYL2)基因突变造成的。除此之外,还有报道 HCM 患者存在着 αMyHC、肌球蛋白轻链激酶、SERCA2A 和受磷蛋白等少见突变。总之,大约确定了 80% 的 HCM 致病基因和突变;余下的也已经被确定是基因诱导的表型(类似于 HCM 的疾病)。

表 72-4　肥厚型心肌病的致病基因(肌节蛋白基因)

基因	符号	基因位点	突变频率	主要的突变方式
β 肌球蛋白重链	MYH7	14q12	～35%	错义突变
肌球连接蛋白 C	MYBPC3	11p11.2	～20%	剪接点和插入/缺失
肌钙蛋白 T	TNNT2	1q32	～20%	错义突变
肌钙蛋白 I	TNNI3	19q13.2	～5%	错义和缺失突变
α 原肌球蛋白	TPM1	15q22.1	～5%	错义突变
原肌球蛋白轻链	MYL3	3q21.3	<5%	错义突变
调节肌球蛋白轻链	MYL2	12q23-24.3	<5%	错义突变和 1 平截
α 肌动蛋白	ACTC	15q11	<5%	错义突变
肌联蛋白	TTN	2q24.1	<5%	错义突变
α 肌球蛋白重链	MYH6	14q1	罕见	错义和重排突变
肌钙蛋白 C	TNNC1	3q21.3-3p14.3	罕见	错义突变

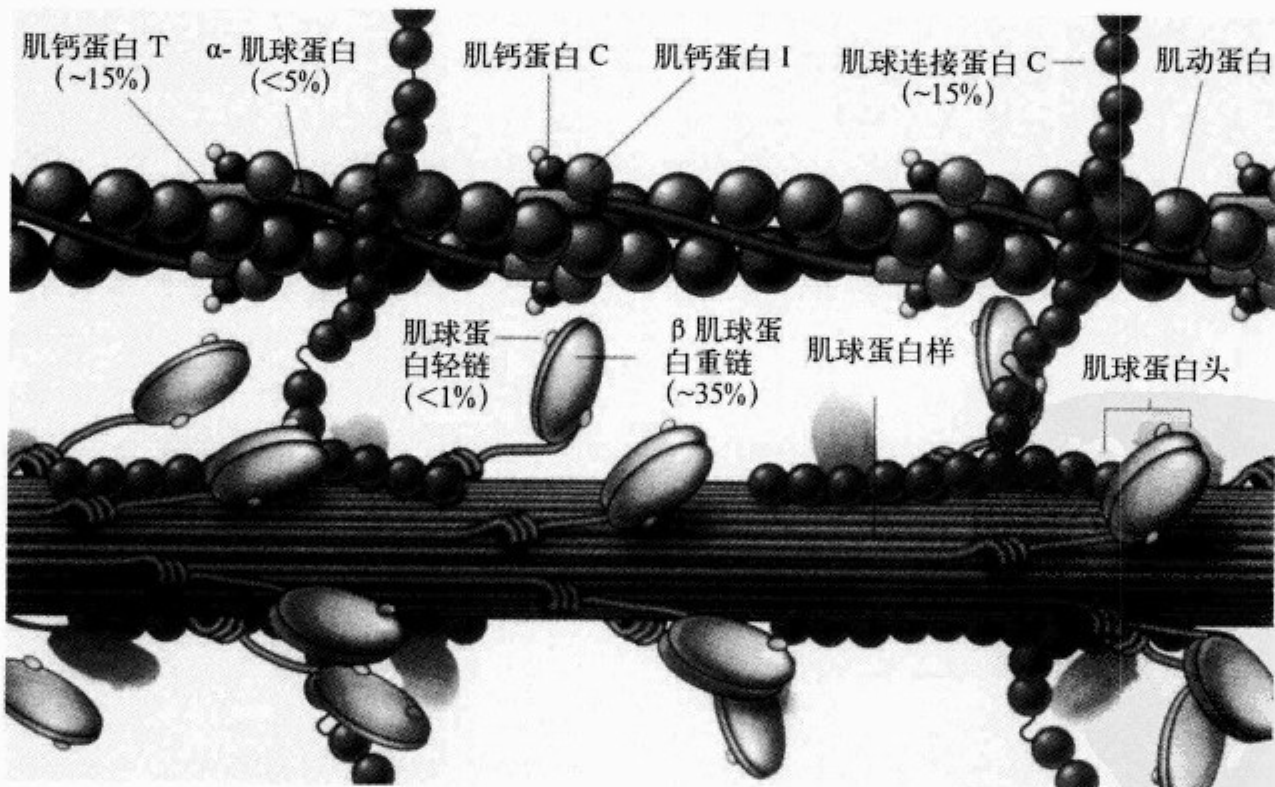


图 72-4(插图 30)　代表在心肌病中肌球蛋白受累

已经确定在β肌球蛋白重链上，一种肌节蛋白厚丝的组成成分，存在大约有超过100种的基因突变。大部分是位于肌球蛋白分子球形头部的错义突变。403和719密码子被认为是突变热点。也有报道β肌球蛋白重链的干部和尾部的错义突变、缺失和插入/缺失突变。总之，每一个特定MYHC的突变频率相对很低，它们的基础作用(具有共同的起源)也是不常见的。

在MYBPC3上的突变占所有HCM病例的20%，已经报道了分布于该基因上的大约40%的突变。不像MYHC突变，相当大比例的MYBPC3突变是缺失和插入或剪接点突变，会导致MyBP-C蛋白移码突变或平截，造成严重的结构和功能障碍或表达蛋白的立刻降解。每一个特异的突变频率相对较低并且始创效应不常见。

发生于TNNT2的突变是引起人类HCM的常见病因，大约占全部病例的10%。已经在TNNT2发现了超过20个突变，92号密码子被认为是突变热点。主要的突变为错义突变，但是也报道了涉及到拼接供体位点的缺失突变，这将导致蛋白的平截。

也有相对不常见的TNNT3突变，估计占所有的病例中的5%～10%。在其他薄丝或厚丝的部位发生的突变也是引起HCM的病因，加起来是所有HCM的5%～10%。其他肌节基因突变：TPM1、TNNC1、TTN、ACTC、MYL3和MYL2，都是非常罕见的病因，MYH6，肌球蛋白轻链激酶、SERCA2A和受磷蛋白等突变都非常少见。

(2)修饰基因和多态性：HCM的一个显著特点是不管心脏肥厚或发生SCD的危险程度大小，其表型表达的变化程度都非常大。这种变化部分是由于致病基因和突变的差异引起的，能够造成功能和结构的缺陷。然而，在家系中受染个体的表型变化的巨大差异都来自于同一突变，这暗示着还有除了致病基因的其他因素。其一就是基因背景，包括SNPs的DNA多态性。SNPs位于基因的编码和调节部位，从而影响基因的表达和功能，引起生物学效应。具有功能多态性的基因能够影响HCM的心脏表型表达，因此这些基因称为“修饰”基因。修饰基因不是引起HCM的必需或充足基因，但是它能影响心脏肥厚的严重程度、SCD的危险性和其他心脏表型的表达。确定HCM的修饰基因和它们作用的大小仍然有很多未知的情况。但是已经对这部分领域开始进行研究。考虑到HCM心脏基因表达的复杂性，大量的基因和其功能变异体都影响HCM的表达，每一个所起的作用都不大。

2. *肥厚型心肌病的基因表达* HCM的心脏表型的多样性说明各种基因的表达诱导生成各种突变蛋白。因为组成心脏主要细胞成分是成纤维细胞，肌细胞，HCM表型的表达是这些细胞内大量的基因表达的改变。表达研究已经确定了编码收缩肌节蛋白、细胞骨骼蛋白、离子通道、细胞内信号传导、保持还原-氧化状态的蛋白和一些涉及转录和翻译的设备的基因表达变化情况。一些因子的上调被认为是心肌肥厚继发性标志物，如α骨骼肌动蛋白、肌球蛋白轻链的对碘氧基苯甲醚、脑钠素等，在压力负荷增加等情况下造成的心肌肥厚时，这些因子也上调。继发性肥厚标记物上调的结果提示HCM中的心肌肥厚也是一种继发表型，它们的共同通路涉及诱导遗传和后天性的心脏肥厚。HCM分子表型的多样性与HCM的病理和临床的表型一致，包括心肌肥厚、心肌细胞排列紊乱和间质纤维化等其他变化。

3. *肥厚型心肌病心脏表型的决定因素* 在受染个体中，HCM的特征性表现是疾病表型表达的变化程度很大。影响它的变异性的重要因素是由于致病基因和突变及对心肌细胞结构和功能的作用的多样性。然而，在同一个家系具有同一个致病基因的受染个体和来自不同家系具有同一个致病基因的受染个体表型也不相同。通过收集到的基因型-表型回归研究的数据表明，突变表现为高度变异的临床，ECG和超声心动图表现，没有一个特定的表型是特定的突变造成的。显然，除了致病基因和突变因素，修饰基因和可能的环境因素都造成了HCM临床表现多样性。特别值得注意的是HCM的心肌肥厚在青春期和青少年时期发展加速，说明生长因子在心肌肥厚的表达中起作用。同样，实验和临床研究提示心肌肥厚——HCM的临床标志，是一种补偿表型，易于受大量的遗传和非遗传因素调节。因此，造成HCM最后的表型的决定因素不仅是致病基因突变的结果，也受到修饰基因、环境因素、后生上位

的因素和蛋白转录后和翻译后修饰的作用。

(1)致病基因和突变的影响:致病基因和突变是心脏表型表达的最初的决定因素,包括心肌肥厚的严重性和发生SCD的危险。收集的这些数据表明了基因和突变特异性作用。一般来说,发生在MYH7上的突变与早期发作,过度肥厚和SCD的高发生率有关,在不同的MYH7上变异是不同的。MYH7突变被认为是HCM的主要的预言者(图72-5)。然而,差异的程度有部分与致病突变是无关的,它反映了修饰基因和其他因素的作用。突变的局部分布情况和它们对βMyHC的功能影响可能是心脏肥厚和SCD危险性重要决定因素。然而,如果每个致病突变基因突变频率相对较低,基因型-表型的相关研究结果显示这种突变研究的实用性有限,持续的相关分析研究只能观察到很少几个突变,比如R403Q和R719W,与SCD的高发病率和严重的肥厚有关。与之相反,G256Q和L908V都与良性病变有关,Q930L有着良好的预后。

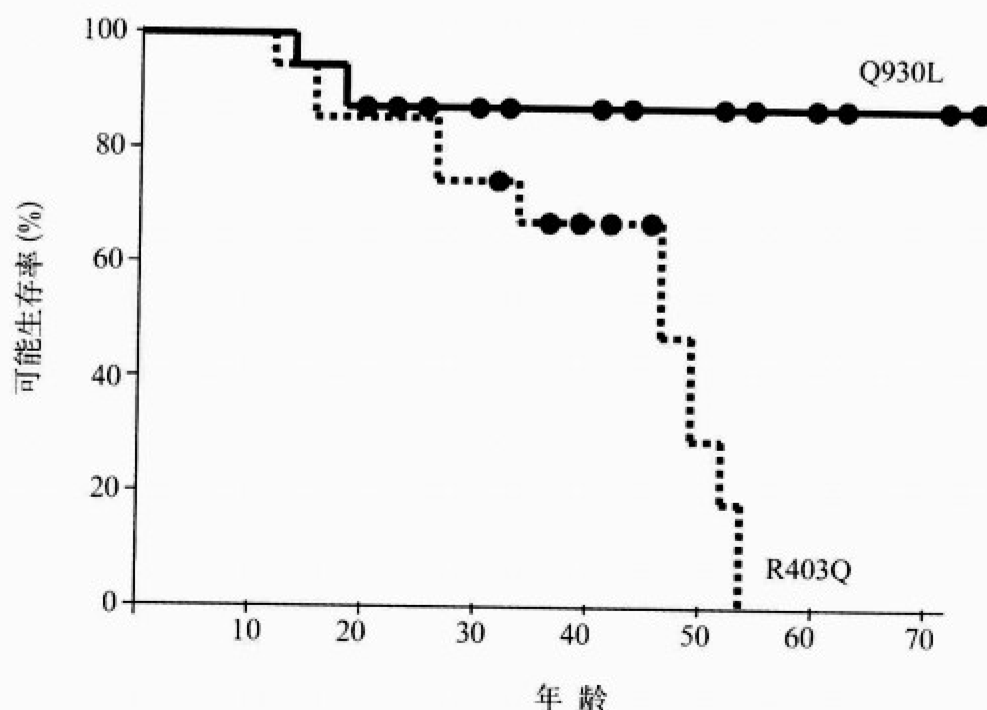


图72-5　肥厚型心肌病患者的Kaplan-Meier生存曲线

两个有不同突变的肥厚型心肌病家庭的Kaplan-Meier生存曲线。即氨基酸403(r403q)处以精氨酸替代时氨基酸谷氨酰胺和β肌球蛋白重链基因(MYH7)中所示氨基酸930(q930l)处谷氨酰胺转变为赖氨酸

大多数具有MYBPC3突变的患者表型是轻微的,临床症状发生较迟,心脏肥厚相对较轻,SCD发病率较低。相对应的,由于表现度较低,正常的体检,心电图(ECG)和超声心动图检查在早期的预测价值较低。临床表型经常出现在五六十岁时,经常在伴发高血压时,能够表现出来这些症状。的确,在中年以上发生的高血压性肥厚型心肌病可能是MYBPC3突变的结果和在合并高血压时显露出来。由MYBPC3突变引起的HCM也有显著的表型表达差异性,也可以是"恶性的"突变,与严重的肥厚和SCD的高发生率有关。

一般,由MYH7和MYBPC3的突变引起的肥厚型心肌病的SCD发病的危险性能够反映了心肌肥厚的严重性。轻度肥厚相关的突变一般预后较好,而那些具有严重肥厚的基因突变意味着SCD发生率高。相比由TNNT2突变引起的HCM特征是轻度的心脏肥厚、SCD的发生率高和广泛的心肌排列紊乱。关于TNNI3、TPM1、TNNC1、TTN、ACTC、MYL3、和MYL2基因型-表型的相互关系数据目前还不足。

基因型-表型相关研究结果也会存在大量的混杂因素,包括家系样本量少;家系中由于每个突变频率低使少量成员具有同一突变;同一家系或

具有同一突变表型的不同家系中表达多样性；修饰基因的影响；非遗传因素的影响；很少见的致病突变的同合子性或复合突变。收集数据显示突变具有不同的临床、心电图、超声心动图表现，没有一种表型是由特定的突变造成的。

(2)修饰基因的影响和多态性：如前所述，HCM的心肌肥厚是一种补偿表型，它受到多种的遗传和非遗传因素的调节。HCM最后的表型是由致病基因、修饰基因、环境因素、后生因素和蛋白转录后和翻译后修饰相互作用形成。

修饰基因被认为是决定HCM表达包括SCD发生危险性的重要因素。大部分HCM的特异修饰基因尚不清楚，但是已经成功地在基因工程小鼠中定位了几个修饰基因和位点。编码肾素-血管紧张素-醛固酮系统的组成成分的功能变异基因是HCM的候选基因，与心肌肥厚和SCD表达有关。血管紧张素转换酶Ⅰ(ACE-Ⅰ)基因是第一个与人类HCM有关的心脏修饰基因。ACE-Ⅰ催化血管紧张素Ⅰ转换为血管紧张素Ⅱ，并抑制缓激肽，这两者都是生物激动剂，抑制心脏生长和细胞增殖。ACE包括超过28种不同的多态性，其中一部分是决定ACE-Ⅰ血浆、组织和细胞水平的个体之间变异性的重要决定因素。对ACE多态性研究最多的是287-bpAlu重复序列在16内含子中插入(I)或缺失(D)。I/D多态性的直接的功能意义是尚不清楚。除此之外，也许由于与其他功能性SNPs连锁不平衡性，I/D多形性与ACE-Ⅰ以共显性的方式在于血浆、组织和细胞水平的变异体不同有关(DD>ID>Ⅱ)。

大多数研究已经证明，ACEI/D多形性与HCM患者严重的心肌肥厚和SCD危险性有关，但也有少数例外。与HCM的其他基因型相比，DD基因型的SCD发生率更高，并具有严重的心肌肥厚表型。通过观察基因一剂量依赖关系，发现血浆和组织水平的ACEI/D变异体的生物作用一致(DD>ID>Ⅱ)。总之，I/D基因型能够解释与遗传无关的人群中心肌肥厚表达的3%～5%变异性，并能解释在同一家系其他的成员中肥厚表达的10%～15%变异性。除此之外，I/D基因型的修饰作用和主要的致病基因之间的相互作用关系也有报道。

内皮素(EDN1)、肿瘤坏死因子(TNF-α)、血管紧张素原(AGT)、血管紧张素Ⅱ受体1(AGTR1)和血小板激动因子乙酰水解酶(PLA2G7)等都与心肌肥厚的严重性有关。然而，也有一些不一致的结果，部分原因可能是研究的样本量过小、人群的特征和存在混杂等因素，这与SNP相关研究结果相同。

(3)环境因素的影响：研究证明环境因素对人类HCM的心脏表型影响是根据情况而定。对HCM动物模型的研究表明运动能够加重表型。从高血压是一种继发表型，可以推测大量的体育运动，特别是等长运动，能够在有HCM致病基因患者中刺激出更严重的表型。目前没有直接证据证明大量的体育运动会加重心脏表型。

4.肥厚型心肌病的发病机制 致病基因突变的多样性表明没有一种单一原始缺陷为所有突变所共有(表72-5)。比如肥厚型、扩张型或致心律失常性右心室心肌病都是来源于同一基因的突变，但表现临床表型的多样性，从而进一步增加了它们的复杂性。致病基因突变的局部结构可能是重要的，由突变造成的原始缺陷可能是功能区域的——而非蛋白特异性。由此可知，位于特定蛋白每个功能区域发生的突变可能形成相似的原始缺陷。因此，“一种蛋白，一种功能”的原则不能应用于心肌病的发病机制。具有多种功能的蛋白通常是由于具有多重的功能区域，在某个功能区域的突变可能会产生某种表型。

表72-5 由肌节蛋白突变造成的原始缺陷

1. 机械缺陷
损害肌动球蛋白相互作用
损害心肌细胞、骨骼肌成肌细胞和肌原纤维收缩性能
2. 生化缺陷
损害与Ca^{2+}亲和力、肌力、肌原纤维敏感性
3. 生物能量缺陷
损害ATPase活性
4. 结构缺陷
损害肌节装配肌节蛋白的亚细胞定位
化学计量学转换

致病基因突变引起一系列的分子事件，导致分子结构和蛋白功能的转变，造成功能的增加或

丧失(见表 72-5)。大多数突变的肌节蛋白仅仅有一个氨基酸不同(错义突变),不同于野生型,突变的蛋白融合于肌节蛋白中,尽管部分是无效的。随着融合的发生,突变的肌节蛋白表现为多种功能缺陷,包括肌纤维 Ca^{2+} 的敏感性和运输能力的变化和 ATPase 活性降低。功能的表型将导致继发性分子表型的激活,最终影响 HCM 表型的表达。HCM 中除了部分细胞间的信号分子通路分子,大部分中间分子是未知的。相应的,一些结构表型,比如肥厚和纤维化,都被认为是由于中间分子表型激动引起的继发表型(图 72-6)。

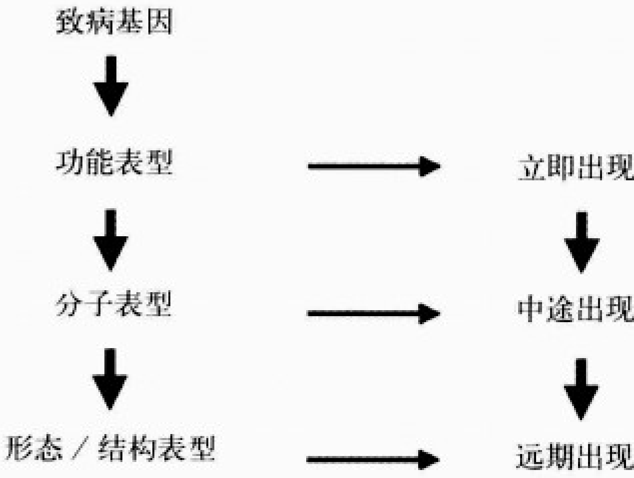


图 72-6　心肌病表型特征的序列

由于存在不稳定的 mRNA 和蛋白表达,许多缺失或平截的 HCM 突变都被认为是零等位基因。是否是由于改变肌节蛋白相互作用的化学计量学造成了遗传的单倍剂量不足,从而形成了 HCM 的机制尚不清楚。除此之外,尽管还没有建立凋亡在人类 HCM 的显著意义,已经在动物模型中发现心肌细胞失控引起的细胞凋亡。尽管 HCM 的标志心肌肥厚可能是一种原发缺陷,但仍然被认为是一种补偿表型。研究证明心肌肥厚的补偿表型特点为继发性心肌肥厚的分子标记物的表达上调,比如房钠肽、脑钠肽、内皮素 1、β 转化生长因子 1($TGF-\beta_1$)和胰岛素样生长因子 1(IGF-1)。尽管左、右心室中突变肌节蛋白的表达相同,病变还是主要影响左心室,而很少在低压的右心室中发生,这种现象表明了环境对肥厚发展的作用。此外,因为遗传背景的不同发生的肥厚反应不同,它可能在幼年期缺乏表达,或通过药物干预可以减少表达。至少在动物模型中支持肥厚是继发性的。肥厚的始动因素还不明确,心肌细胞功能异常和(或)Ca^{2+} 内环境的改变都是可能的病因。

5. 对肥厚型心肌病干预治疗的新方法　目前,对 HCM 的药物治疗尚属于经验性的,还没有一种药物能够逆转心肌肥厚、纤维化或排列紊乱——这些是主要的导致 HCM 患者死亡率和病死率的因素。因为药物不能纠正主要的遗传缺陷,重点只能放在阻断中间分子的调节作用,以阻止心肌肥厚和纤维化的进展。研究表明血管紧张素Ⅱ受体阻滞药和 HMG-CoA 还原酶抑制药能够减少或逆转 HCM 动物的心肌肥厚和纤维化。

在心脏肌钙蛋白 T-Q92 转基因小鼠的研究中,血管紧张素Ⅱ受体 1 阻滞药减少了间质胶原的含量和 α_1 胶原(Ⅰ)mRNA 和 TGF-β1 蛋白的表达,后者是一种已知的血管紧张素Ⅱ促纤维变性作用的调节因子,使大约 50%老鼠恢复到正常水平。更吸引人的治疗药物是 HMG-CoA 还原酶抑制药,已经在几个实验研究中证明此药可以减少心肌的肥厚和纤维化。辛伐他汀是一种多效的 HMG-CoA 还原酶抑制药,在 β-MyHC-Q403 转基因 HCM 小鼠中,能够减少 37% 的左心室重量,20% 的室壁厚度和 50% 胶原含量分数。此外,左心室充盈压也被显著改善。依赖钙调蛋白的磷酸酯酶抑制药治疗和阻止在病理情况下的心肌肥厚的实用性上目前还存在很大争论。用地尔硫䓬,一种 L 型 Ca^{2+} 通道阻滞药,进行预防性治疗能够阻止钙调蛋白的磷酸酯酶抑制药带来的夸大的心脏肥大反应,此研究结果表明在 β-MyHC-Q403 转基因小鼠心脏中能够转变钙方式。总之,在基因工程动物模型的研究结果表明,需要进一步对 HCM 患者进行临床试验,决定 HMG-CoA 还原酶抑制药是否具有治疗作用或血管紧张素Ⅱ阻滞药能否具有逆转或提供有利的作用。

(二)扩张型心肌病的基因基础

扩张型心肌病(ditated cardiomyopathy, DCM)是一种表现为左心室扩张,并伴有收缩力的逐渐减低的心肌原发性疾病(表 72-6)。诊断标准是左心室射血分数<0.45 和左心室舒张末期内径>2.7cm/m²。扩张型心肌病患者在早期通常没有症状,但是逐渐出现心衰的症状和体征、晕厥、心律失常和 SCD。因此,如果一个人在早期没有病史,体检正常,不能排除DCM。大量的

表 72-6 扩张型心肌病的致病基因

基因	符号	基因位点	遗传方式	突变-频率-上下联系
		肌节的/细胞支架的		
α肌动蛋白	ACTC	15q11-14	常染色体显性	错义/不常见，也引起 HCM
β肌球蛋白重链	MYH7	14q11-13	常染色体显性	错义/不常见，也引起 HCM
肌钙蛋白 T	TNNT2	1q32	常染色体显性	错义/不常见，也引起 HCM
α原肌球蛋白	TPM1	15q22.1	常染色体显性	错义/罕见，也引起 HCM
肌联蛋白	TTN	2q24.1	常染色体显性	错义/不常见，也引起 HCM
		细胞支架的		
α沙可来新	SGCA	17q21	常染色体显性	肢带肌营养不良
β沙可来新	SGCB	4q12	常染色体显性	
δ沙可来新	SGCD	5q33-34	常染色体显性/常染色体隐性	
抗肌萎缩蛋白基因	DMD	Xp21	X连锁	肌营养不良
肌 LIM 蛋白	MLP(CSRP3)	11q15.1	常染色体显性	罕见，始祖效应
		中间丝		
结蛋白	DES	2q35	常染色体显性	也引起 RCM 和畸胎
αB-晶体蛋白	CRYAB	11q35		畸胎病
		核蛋白		
核纤层蛋白 A/C	LMNA	1q21.2	常染色体显性	DCM，传导缺陷，肌营养不良，脂肪营养障碍和胰岛素抵抗
伊默菌素	EMD	Xq28	X连锁	
		细胞连接分子		
代司莫普拉肯	DSP	6p23-25	常染色体隐性	也引起致心律失常性右心室发育不良
		未知		
tafazzin	TAZ	Xq28，1q32，2q14-22，2q31，3p22-25，6q23-24，9q13-22，10q21-23	X连锁	心室致密化不全

ARVC. 致心律失常性右心室发育不良；DCM. 扩张型心肌病；HCM. 肥厚型心肌病；RCM. 限制型心肌病

DCM 的受染亲属没有出现症状，但是首先被一些检查（如超声心动图）检查出来。特发性 DCM 的先证者大约有一半具有 DCM 的家族史。另外一半属于散发病例。家族性 DCM 大多以常染色体显性遗传方式遗传，一般在三四十岁时候表现出临床症状。

而当存在仅仅在家族男性成员表现出 DCM 的症状和体征，并且没有男性至男性传递时，应该怀疑 DCM 为 X 连锁遗传。目前已经发现了三种常见的 X 连锁性的 DCM，包括 Duchenne/Becker 肌营养不良症、Emery-Dreifuss 综合征和 Barth 综合征。

Duchenne/Becker 肌营养不良症是一种肌肉功能进行性减退的疾病，一般表现轻微，但是呈进行性的骨骼肌病，早发肌痉挛和心肌病。Duchenne/Becker 肌营养不良症在男性新生儿中的发病率为 1/3 500。Duchenne 肌营养不良症是疾病的严重表现型，而 Becker 肌营养不良症是轻型。此疾病一般在男性患者的一二十岁时就表现出症状；而在家族成员的女性患者中只在较迟的岁数表现出轻微的表型。心脏症状表现为进行性的房室传导阻滞、心律失常、在心电图上表现为失去 P 波、房性停搏、DCM、左心室壁后基底部运动消失或减低和心源性猝死。DCM 是 Duchenne/Becker 肌营养不良症的原发特征，大约有 90%的患者最终发展为 DCM。患者在 30 岁左右死亡。

Emery-Dreifuss 综合征是一种 X 连锁的衰退性异常，表现为轻微但进行性的骨骼肌和心肌

病。临床特征包括肌肉无力和萎缩、肘部屈曲畸形、漏斗胸。心脏表型包括心肌病、心律失常、SCD、传导障碍、在心电图上表现为失去P波和房性停搏。DCM也是Barth综合征的主要表型，Barth综合征是一种由于编码Taffazin的基因突变造成的X连锁的遗传疾病。Barth综合征的表型特征包括骨骼肌和心肌病、中性粒细胞减少症和异常的线粒体病。

DCM也发生在多器官异常疾病中，比如线粒体的DNA突变、三倍体疾病和代谢异常。

1. *扩张型心肌病的分子遗传学* DCM是一种异质性疾病，在表72-6中可以看出家族性DCM的基因位点和基因的不均一性。主要的遗传模式是常染色体显性遗传，然而，也存在常染色体隐性遗传和X连锁的遗传方式。已经确定了几种DCM常染色体的致病基因，主要是编码肌节蛋白，与肥厚型心肌病的致病基因相同。因此，尽管HCM和DCM的表型不同，但是都是肌节蛋白基因突变产生的(限制型心肌病也是一样)。因为许多DCM已知的致病基因有关心肌细胞骨骼，DCM被认为是一种心肌细胞骨骼的疾病。然而，还有很多致病基因未知；因此，认为DCM是一种心肌细胞骨骼的疾病的理论还不成熟。

(1)致病基因和突变：第一个被确定为常染色体显性遗传DCM的致病基因是编码α肌动蛋白(ACTC)的基因。接着，在DCM患者又发现了编码肌节蛋白的附加成分的基因，即MYH7、TNNT2和TTN突变。由于在HCM患者中也有ACTC、MYH7和TNNT2的突变，这些研究说明DCM和HCM具有共同的基因基础，并且提出致病基因的局部分布初步决定了临床表型。

发生在细胞骨骼蛋白的突变，即δ沙可来新、β沙可来新、metavinculin和抗肌萎缩蛋白基因，都是DCM重要的致病基因。发生在α沙可来新(adhalin)的突变导致常染色体隐性遗传DCM，并合并肢带肌营养不良。最近在几个患有DCM的家系中发现了肌LIM蛋白(MLP)的突变。MLP与telethonin、肌联蛋白相互作用，均位于Z带上。这些研究及对LIM缺陷小鼠模型的研究表明Z带是一个动力传感器对维持心肌的完整性起着重要的作用。

遗传性DCM的一个引人注意的基因是核纤层蛋白A/C基因，编码核被膜蛋白。核纤层蛋白A/C基因干区突变引起的表型是进行性传导异常、房性心律失常、心衰和心源性猝死。最后已经发现在中间丝结蛋白和它的相关蛋白αB-晶体蛋白的突变与DCM有关。这种突变导致的心脏和骨骼肌表型被成为结蛋白相关肌病。这些研究共同的说明突变影响细胞骨架和Z带的完整性，从而造成DCM。

负责Duchenne/Becker肌营养不良症的基因是抗肌萎缩蛋白基因，位于Xp21，编码大量的细胞骨架蛋白。研究已经描述了抗肌萎缩蛋白基因的点突变、缺失和插入突变或基因重组。大约有2/3的突变是缺失或复制突变。DCM也会有不存在骨骼肌病的情况。移码的突变会导致严重的表型，而错义突变经常会产生较轻的症状。在抗肌萎缩蛋白基因5′端发生的突变只能形成DCM不会造成骨骼的改变。

X连锁的Emery-Dreifuss肌营养不良是EMD突变造成的，它编码伊默菌素，位于许多细胞的核边缘，是细胞核层相关蛋白家族成员。Barth综合征是发生在Xq28染色体上的tafazzin(TAZ)或G4.5基因的点、缺失和剪接点突变造成的。

(2)修饰基因和突变：像HCM，DCM的表型也不仅仅是致病基因的作用，也是修饰基因和环境因素共同的作用。基因研究确定的DCM修饰基因同HCM一样，也是有限的。用SNP相关研究的方法已经确定了几个可能的候选基因，包括ACE。但是还没有发现任何一种基因能够起着修饰DCM心脏的表型作用。已经定位了位于肌集钙蛋白小鼠模型的修饰基因位点。

2. *扩张型心肌病的基因型和表型之间的关系* 目前还没有进行大规模的系统研究说明致病和修饰基因及它们的突变情况对DCM表型的作用。因此，现有的基因型一表型的研究只适用于某些特殊家庭或少数的家庭。除此之外，研究发现DCM家族中不同基因的突变可能引起不同表型。例如，发生在心脏α肌动蛋白、β-MyHC和cTnT的突变只引起DCM，而没有其他表型表现，如传导异常或耳聋。相比之下，发生在核纤层蛋白A/C基因干区突变引起的DCM，而且还合并进行性的传导障碍、房性心律失常和SCD。发

生在核纤层蛋白 A/C 基因突变也可导致常染色体显性遗传的 Emery-Dreifuss 综合征。发生在结蛋白和 αB-晶体蛋白的突变也通常会引起骨骼肌病和具有特殊病理学特征的 DCM,引起的表型称为结蛋白相关肌病。发生在抗肌萎缩蛋白基因的突变通常会导致骨骼肌和心肌病,部分严重类型的心肌病表型就是由这种突变造成。发生移码突变,例如插入或缺失一个碱基——常引起严重的表型,而错义突变通常导致 DCM 的轻微表型和肌营养不良症。发在抗肌萎缩蛋白基因 5'端生的突变只会造成 DCM,但不会引起骨骼的改变。

在三体综合征中,心脏的改变十分普遍,其中包括 DCM、传导异常和心律失常。心脏疾病的患病率随着年龄增长,大约有 3/4 的成年患者具有传导异常,比如Ⅰ度房室传导阻滞和室内传导异常。疾病的严重性和心脏相关疾病的严重性与 CTG 重复数量有直接的关系。

3. *扩张型心肌病的发病机制* 心脏 α 肌动蛋白、β-MyHC、cTnT 和细胞骨架蛋白的突变会造成收缩力传导至细胞外基质蛋白传递过程的显性负相作用,鉴定 MLP 突变基因和 MLP 缺陷小鼠的实验证明 Z 带完整性的损伤在 DCM 的发病机制中起着重要的作用。同样,抗肌萎缩蛋白基因相关蛋白复合物突变也是 DCM 的病因之一,表明肌节蛋白在 DCM 发病机制中占有重要的作用。抗肌萎缩蛋白基因的突变导致抗肌萎缩蛋白,一种骨骼肌和心肌的主要细胞骨架蛋白的表达水平下降,因此损伤心肌的机械电偶联机制和心肌细胞的收缩。其他 X 连锁 DCM 在 EMD 和 TAZ 突变引起的 DCM 的分子机制尚不清楚。

由结蛋白和 αB-晶体蛋白的突变导致 DCM 的发病机制中是结蛋白和 αB-晶体蛋白在心肌内聚集并沉积。由核纤层蛋白 A/C 或伊默菌素引起的 DCM 仍然有许多未知机制,但是可能涉及干扰细胞骨架完整性。三倍体综合征的患者 DCM 的发病机制也不清楚。CTG 的扩增(mRNA 表现为 CUG)重叠与三倍体综合征有关,能够间接影响心脏基因转录、运输、剪接和 mRNA 的翻译。

(三)致心律失常性右心室心肌病的基因基础

致心律失常性右心室心肌病(arrhythmogenic right ventrcular cardiomyopathy, ARVC)是一种表现为进行性的心肌丧失、脂肪浸润和纤维替代的心肌原发异常(图 72-7)。此病主要影响右心室,然而,如果病情发展也会影响左心室和室间隔。ARVC 一般表现为来自右心室的室性心律失常但很少引起心衰。ECG 的特征表现为出现 epsilon 波,其他心电图表现为右心室胸前导联的除极和复极的异常。致心律失常性右心室发育不良(ARVD)一般在青少年时期表现为轻度的心律

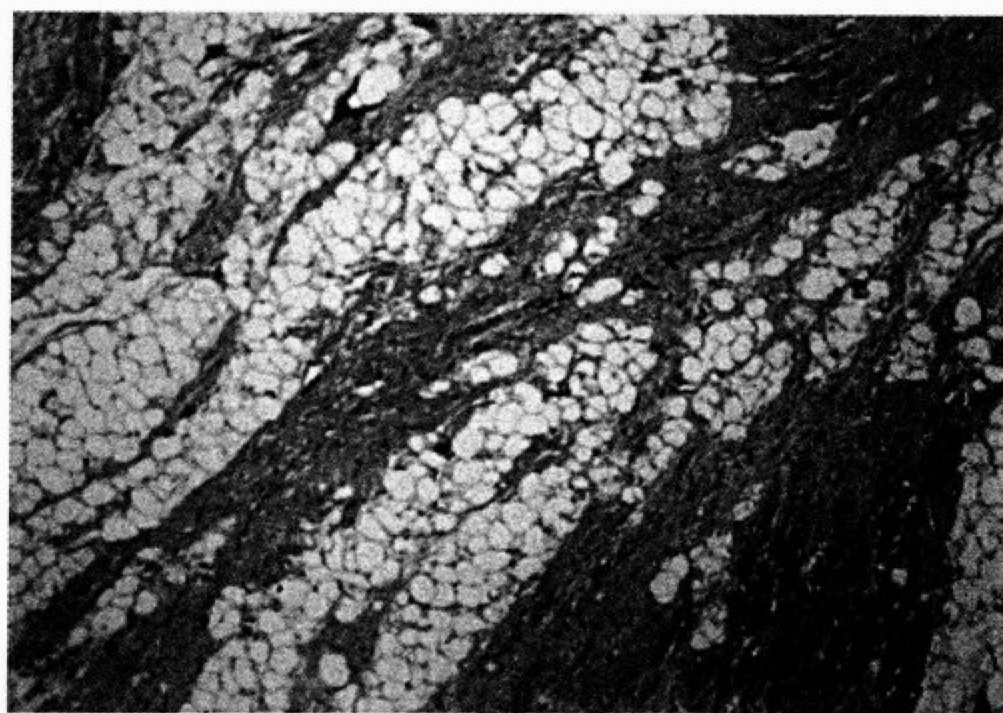


图 72-7 致心律失常性右心室发育不良的病理特征,右心室纤维脂肪的浸润

失常，到三四十岁时，表现为进行性的严重的室性心律失常。ARVC 是一种在意大利引起年轻人心源性猝死的相对常见病因，而在美国发病不多。心肌逐渐发生纤维和脂肪浸润将会导致局部和整体的右心室心律失常，但很少发生左心室功能衰竭。在疾病的进展期，两室都会受到影响，主要的临床症状是心力衰竭。

ARVC 是一种基因异常，大约有一半的先证者具有 ARVC 的家族史。最常见的遗传模式是常染色体显性遗传，角皮病和羊毛状发（Naxos 病）中报道有常染色体隐性遗传方式。ARVC 的表型变异体也可能是家族性多形性室性心动过速和应激性（或儿茶酚胺性）多形性室性心动过速。

1. 致心律失常性右心室发育不良的分子遗传学　至少已经定位出常染色体显性遗传的 ARVC 的 8 个基因位点，其中确定了 3 个（表 72-7）。这 3 个致病基因是 RYR2，编码心脏斯里兰卡肉桂咸受体；DSP，编码代司莫普拉肯；和 JUP 编码盘状球蛋白。发生在 RYR2 基因的突变也引起应激性（或儿茶酚胺性）多形性室性心动过速，它可能是心肌细胞结构完整的 ARVC 的表型变异体。斯里兰卡肉桂咸（ryanodine）受体是一种四聚体蛋白，包括四个 RYR2 多肽和四个 FK506-连接蛋白。它定位于肌质网，肌质网是心肌细胞兴奋-收缩偶联的主要的钙的储存部分。受体通道激活调节受蛋白激酶 A 磷酸化作用，高度磷酸化将抑制通道的开放。

表 72-7　ARVC 的染色体基因位点和致病基因

	染色体	符号	蛋白	功能
ARVC1	14q24.3	RYR2	斯里兰卡肉桂咸受体 2	钙通道
ARVC2	1q42			
ARVC3	14q11-q12			
ARVC4	2q32			
ARVD5	3p23			
ARVD6	10p12-p14			
ARVD7	10q22			
ARVD8	6p28	DSP	代司莫普拉肯	黏附连接蛋白
Naxos 病	17q21	JUP	盘状球蛋白	细胞连接

最近，在 ARVC 意大利家族中确定了发生在 DSP 第 7 个外显子上突变，DSP 修饰在 N 端连接盘状球蛋白中假定的磷酸化位点。代司莫普拉肯是一种大分子蛋白，包括 2871 氨基酸，是细胞与细胞连接的主要组成成分，特别是这种蛋白存在于表皮细胞和心肌细胞桥粒连接中。代司莫普拉肯主要区域锚着在桥粒的中间丝上。

常染色体隐性遗传的 ARVC 的致病基因是 JUP，表现为掌跖的角皮病和特殊的羊毛状发（Naxos 综合征）。盘状球蛋白也是一种桥粒蛋白，与代司莫普拉肯蛋白一起锚着在桥粒的中间丝上。第一次在希腊的 Naxos 岛中的一个家族发现这种的表型，并定位在 17q21。突变分析发现在 JUP 上有 2-bp 的缺失，编码桥粒和黏附连接的主要组成部分。

2. 致心律失常性右心室发育不良的发病机制　ARVD 的发病的大部分机制仍然未知。目前确定的代司莫普拉肯蛋白和盘状球蛋白相关的突变，是桥粒的重要组成成分，表明 ARVC 是一种细胞间连接缺陷疾病。因为缺乏细胞与细胞间黏附，从而影响牵张敏感钙通透性通道和斯里兰卡肉桂咸受体通道释放钙。除此之外，确定 RYR2 是 ARVD 的致病基因，强调了细胞内钙稳态在 ARVC 的重要致病作用。RYR2 蛋白受门控蛋白 FKBP12.6 的调节，被 Ca^{2+} 激动以后，诱导钙从肌质网释放到胞质中去。突变发生区域是在对钙通道调节至关重要的部位和门控蛋白 FKBP12.6 与 RYR2 的连接部位。因此突变干扰 Ca^{2+} 稳态引起大量信号分子激动，从而诱导凋亡和心律失常。细胞黏附缺陷导致的 Ca^{2+} 稳态异常，不仅仅影响细胞的兴奋-收缩偶联，而且诱导程序性死亡和纤维替代。同样，心脏斯里兰卡肉

桂咸受体和它连接的门控蛋白 FKBP12.6 的缺陷导致的延缓后除极，这可能导致应激性多形性室性心动过速。ARVC 和儿茶酚胺性多形性室性心动过速，都是 RYR2 突变引起的等位基因变异体，但是，这两种主要表型不同是因为致病突变的不同位点作用导致 RYR2 调节释放进胞质中的钙不同。

(四)限制型心肌病的基因基础

限制型心肌病(restrictive cardiomyopathy，RCM)是一种表现为由左、右心室充盈压的增高引起的严重的心房扩大，心室容积正常或减低，但是一般不影响整体收缩功能的心肌疾病。临床症状有心衰，经常表现为右心衰竭的症状和体征。发病年龄各异，但是预后都相对较差。RCM 也可以是系统浸润性疾病的结果，比如淀粉样变性病、结节病和贮积病，又比如 Fabry 病。虽然这些异常在病因学上也属于遗传性疾病，其中出现的 RCM 是一种间接的结果，而非原发心肌异常。

限制型心肌病的分子遗传学：家族性 RCM 是一种常染色体显性遗传疾病，包含有骨骼肌病和房室传导障碍的病变。目前，已经被确定两个引起 RCM 的致病基因——编码结蛋白的 DES 和编码心脏肌钙蛋白 I 的 TNNI3。结蛋白是一种中间丝，与影响骨骼肌和心肌的结蛋白病有关。TNNI3 突变，是一种已知引起 HCM 的病因，也是常见的 RCM 的致病原因。RCM 也发生在 Noonan 综合征的患者中，Noonan 综合征是由于酪氨酸磷酸酶蛋白的Ⅱ型非受体突变引起的疾病。RCM 的大部分发病机制还不清楚。

(五)三核苷酸串联重复综合征心肌病的基因基础

三核苷酸串联重复综合征是一组由 GC-富集三核苷酸重复片段自然扩增导致的基因异常。这组异常包括 10 种不同的疾病，其中包括肌强直性肌营养不良和 Huntington 病。三核苷酸重复综合征的几种严重形式中，它们的心脏表现相同，并且是决定患者死亡率和病死率的主要因素。这些心脏病的表型一般包括 DCM、HCM、传导异常和心律失常。患者平均期望寿命为 30～40 岁。

1. 肌强直性肌营养不良心肌病的基因基础

肌强直性肌营养不良(myotonic dystrophy，DM)是一种常染色体显性遗传疾病，具有高度变异的外显率，估计此病在北美洲的患病率大约是 1/8 000。它可能是最常见神经肌异常和成人肌营养不良疾病。DM 一般表现为进行性的肌肉衰退和肌强直、心肌病、传导异常、男性秃顶、不育、白内障早熟、神经衰退和内分泌异常。肌强直 DM 的常见表型是心肌病、心脏传导障碍如一度房室传导阻滞和室内传导异常，它们发生在大约 3/4 的成人患者当中。

已经确定了 DM 的两个致病基因，包括 CTG 的扩增(在 mRNA 上为 CUG)三核苷酸重复片段在 3′端 DM 蛋白激酶(DMPK)的未翻译区的扩增，位于染色体 19q3 上。在正常人中 CTG 重复的数量为5～37。在 DM 患者中它的数量增加 50 至上千。重复片段的扩增能够影响 DMPK 的转录，RNA 的加工和(或)翻译，导致 DMPK 蛋白表达的增加。CTG 重复的长度通常与临床表型的严重性相关，包括传导障碍和心肌病。除此之外，已经确定了连接在 CTG 的蛋白(CUG 连接蛋白)，它是 RNA 加工因子的一部分，调节剪接过程。已经证明 CUG 连接蛋白影响心脏肌钙蛋白 T 的剪接。

DM 第二个相关基因是 DMWD(59 基因)，定位于 DMPK 的上游区。此蛋白是真核生物 WD 重复(色氨酸和天冬氨酸)蛋白质大家族的成员，是一种包含各种功能的蛋白。通过 DMWD 突变导致的 DM 机制仍不清楚，但是可能与基因功能缺失有关。除此之外，几种基因的表达，即 SIX5、SYMPLEKIN、RSHL1、20D7 和 GIPR，也在 DM 患者发生异常，它们在 DM 不同表型的发病机制中起着不同的作用。

2. 弗里德赖希共济失调心肌病的基因基础

弗里德赖希共济失调(Friedreich′ataxia，FRDA)是一种神经变性的常染色体隐性遗传疾病，主要引起中枢和外周神经系统异常，很少引起像心肌病等的表型，偶尔也表现为糖尿病。FRDA 是一种在 1 号内含子上 GAA 三核苷酸重复片段扩增引起的疾病。它编码 frataxin 蛋白，是一种可溶性的带有 210 个氨基酸的线粒体蛋白。引起心脏的表型是 DCM 或 HCM。弗里德赖希共济失调临床严重性也与重复片段的大小有关。

三核苷酸重复性综合征心脏的发病机制和是否存在肌节心肌病通路的发病机制尚不清楚。

(六)代谢异常心肌病的基因基础

代谢性心肌病包括一组原发于心脏的代谢异常,见表72-8。这些代谢异常也会影响其他器官,但是,对心脏的影响是直接的,而不像其他器官是继发性功能的改变结果。因此,在系统性代谢异常的继发性心肌改变不属于代谢性心肌病。

表72-8　代谢性心肌病的致病基因举例

蛋白	符号	基因位点	突变频率	突变/表型
AMP-激动蛋白激酶,γ2调节亚基	PRKAG2	7q35-q36	罕见	点和插入突变,HCM,WPW和传导缺陷
酸性麦芽糖酶基因			罕见	Pompe病,HCM、DCM和传导缺陷
植烷酸盐-CoA水解酶	PAHX或PHYH		罕见	DCM、HCM和传导缺陷

DCM. 扩张型心肌病;HCM. 肥厚型心肌病;WPW. Wollff-Parkinson-White综合征

代谢性心肌病的原型是Ⅱ型糖原贮积症(Ⅱ型糖原病或Pompe病)。Pompe病是一种缺乏α-1,4-糖苷酶(酸性麦芽糖酶)的常染色体隐性遗传疾病。α-1,4-糖苷酶是降解α-1,4和α-1,6相关糖原、麦芽糖和异麦芽糖的酶。由于此酶的缺乏导致糖原储积在溶酶体膜上。Pompe病的表型包括HCM、DCM、传导异常和肌张力减退。此病的致病基因是酸性麦芽糖酶基因,它的突变导致酸性α糖苷酶缺乏。使用有效的高蛋白饮食和酸性α糖苷酶重组体可以用于治疗此病。

已经在HCM和WPW综合征家族中发现了编码AMP-激动蛋白激酶A的γ2非催化亚基(PRKAG2)的基因突变。PRKAG2是一种细胞能量状态的生物传感器。它的突变导致的心脏表型表现多样,包括预激综合征和传导异常为主和心脏肥厚为主的表型。但最初的表型是心肌糖原的沉积,导致心脏扩大和房室传导异常。

雷弗素姆病(Refsum)是一种常染色体隐性遗传疾病,此病的特征是视网膜色素变性、周围神经病、小脑性共济失调和脑脊液蛋白水平增高四联征。ECG异常较常见,而心肌肥厚和心衰不常见。雷弗素姆病是一种编码植烷酸盐-CoA水解酶基因的突变造成的。突变降低了酶的活性,导致体内植烷酸的聚集。植烷酸是一种在体液和组织中的不常见的支链脂肪酸。

已经报道了黏多糖增多症、Niemann-Pick病、戈谢病、遗传性血色病和CD36缺陷疾病所引起的心脏表型。

(七)线粒体异常心肌病的基因基础

心肌病是一种与线粒体异常有关的常见表型,线粒体遗传为母系遗传疾病。因为核基因可以编码调节线粒体功能的蛋白,所以发生在核DNA的突变也能引起线粒体肌病。线粒体DNA是一种环状的双链基因,大约16.5kb长,编码13个呼吸链复合体Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ和Ⅴ亚单位的多肽;28个核糖体RNA和22个tRNAs。发生在线粒体氧化磷酸化通路的突变通常导致复杂的表型,影响包括心脏等的多器官。对心脏的影响会导致心脏的肥厚和扩张。由于每一个线粒体都有自己DNA拷贝,每一个细胞又包含成千个线粒体,所以,线粒体的突变具有很高程度的异质性,并随着线粒体的增殖而增加。一般来说,为了影响线粒体的功能,引起临床表型的改变,必须要有80%~90%的线粒体DNA发生突变。

Kearns-Sayre综合征(KSS)是线粒体DNA散发突变导致的线粒体病。KSS表现为进行性的外眼肌麻痹、色素性视网膜变性和心脏传导障碍三联征。KSS典型的心脏异常是传导异常;也有DCM和HCM的发生,但是发生频率较低。

来自于核DNA突变造成的L-肉毒碱缺陷是线粒体肌病的原因之一。它主要的表型是骨骼肌病、充血性心衰、中枢神经系统和肝脏的异常,HCM较少见。肉毒碱是脂肪酸代谢的重要成分,是长链脂肪酸进入线粒体的必需因子。编码溶质转运22家族的成员5(SLC22A5)或OCTN2转运子的基因突变会造成肉毒碱转运至线粒体的机制异常和引起系统性肉毒碱缺乏。同样,发生在编码有关肉毒碱转运和代谢的酶突变,包括位于线粒体外膜上的肉毒碱线粒体肉毒碱棕榈酰基

转移酶Ⅰ(CATⅠ),位于线粒体内膜上易位酶(SLC25A20)突变,会导致肉毒碱摄取缺陷和组织肉毒碱水平降低。服用高剂量的肉毒碱可以减轻症状。

发生在酰基-CoA 脱氢酶上的突变也会损伤线粒体脂肪酸氧化作用,从而导致心肌病。临床表现为伴随着收缩功能减低的显著心肌肥厚、空腹性低血糖、酮症性低血糖、肝功能损害、骨骼肌病和猝死。主要引起中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏的病因是谷氨酸代替赖氨酸的蛋白突变,而短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏分子基因基础更为异质性。

七、影响心脏节律和传导的基因性疾病

心脏节律和传导异常可以是基因异常的原发表型或由于其他原发的影响心脏结构的遗传疾病继发引起的表型。一般导致心律失常和传导障碍主要有 3 个蛋白家族的异常:收缩肌节蛋白,比如发生在 HCM 中;负责 DCM 的细胞骨架蛋白和离子通道和它们的调节因子。如前所述,由于它们之间存在着显著表型重叠,所有同一基因的突变能够导致不同的心律失常和传导障碍。重叠最好的例子是钠通道基因(SCN5A)的突变,它能够引起长 QT 综合征(LQT)、Brugada 综合征和进行性的心脏传导障碍,也能够引起 Lenègre 或 Lev 病。因此,这些过分简单化的遗传分型只是初步分类,并且对于猝死或心律失常分层患者的关键遗传研究结果只是基于对一些少数家系的分析。表 72-9 总结了一些引起心律失常和传导异常的原发表型的遗传性异常。

表 72-9 在无心脏结构性病变的心律失常的基因异常(原发性心律失常)

	节律	遗传方式	基因位点	基因
室上性				
房颤	AF	AD	10q22	—
		AD	11p15	KCNQ1
房性停搏	SND,AF	AD	3p21	SCN5A
缺乏窦性节律	SND,AF	AD	—	—
WPW	AVRT	AD	—	—
家族性 PJRT	AVRT	AD	—	—
传导异常				
进行性心脏传导缺陷	AVB	AD	19q13	—
			3p21	SCN5A
室性				
室性的长 QT 综合征(RW)	TdP	AD		
LQT1			11p15	KCNQ1
LQT2			7q35	HERG
LQT3			3p21	SCN5A
LQT4			4q25	ANKB
LQT5			21q22	minK
LQT6			21q22	MiRP1
LQT7			17q23	KCNQ2
长 QT 综合征(JLN)	TdP	AR	11p15	KCNQ1
			21q22	minK
儿茶酚胺性 PVT	VT	AD	1q42	RYR2
		AR	1q13-p11	CASQ2
Brugada 综合征	VT/VF	AD	3p21	SCN5A

AD. 常染色体显性;AF. 房颤;AR. 常染色体隐性;AVB. 房室传导阻滞;AVRT. 房室折返性心动过速;JLN. Jervell 和 Lange-Nielsen;PJRT. 阵发性交接处折返性心动过速;RW. Romano-Ward;SND. 窦房结功能异常;TdP. 尖端扭转性室速;VF. 室颤;VT. 室速;WPW. Wollff-Parkinson-White 综合征

(一)离子通道病是心律失常和传导障碍的基础

离子通道是心脏兴奋能力的关键部位,是镶嵌于心肌细胞膜上的糖蛋白,通过离子通道离子可以选择性进出细胞,从而调节细胞内外电梯度。通过精确激动各种离子通道,产生电流变化,最终影响细胞的兴奋能力。这种过程很复杂,要求能够很好的保持离子平衡,才会阻止心律失常的发生。

最近,广泛研究的是钠通道基因(SCN5A)的α亚基,它是负责0期心脏动作电位。SCN5A是1995年第一个被克隆和确定的特征性基因,位于3p21上。此基因包含28个编码2 016氨基酸蛋白的外显子。它包括4个同源区域(DI～DIV),每一个都包括6个跨膜域(S1～S6)。Wang等第一次确定了SCN5A基因突变与LQT综合征的联系。LQT综合征是一种Q-T间期延长和年轻时期猝死为特征的疾病。最后,发现SCN5A基因突变与特发性室性颤动、Brugada综合征、进行性的心脏传导障碍、猝死婴儿综合征(SIDS)和意外猝死综合征(SUDS)有关。最新的一个表型是在20年以前在南亚发现的,表现为通常在夜间发作的男性意外猝死。由SCN5A引起的突变见图72-8。

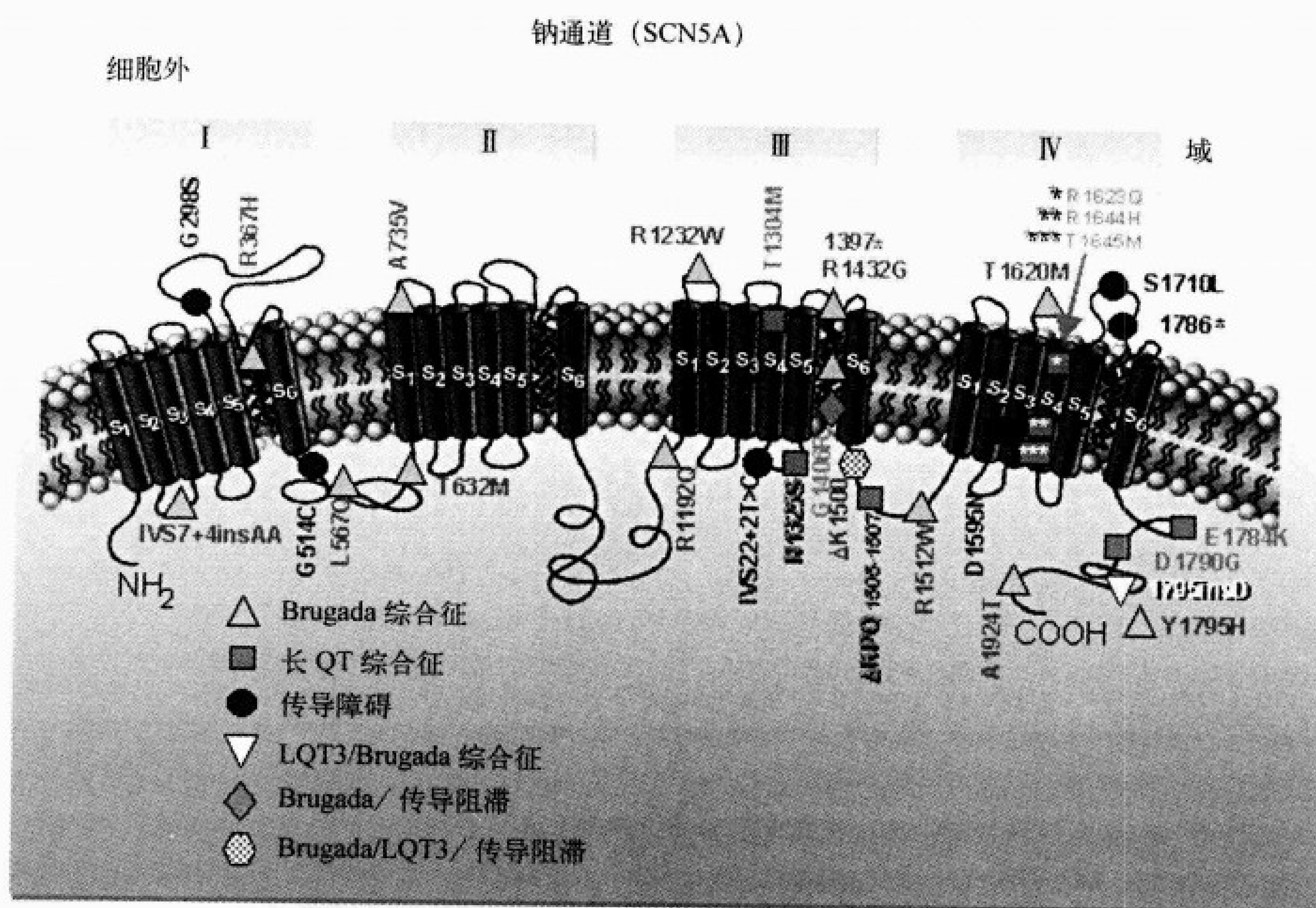


图72-8　钠通道结构示意图(SCN5A基因)和SCN5A基因突变型引起的表型

(二)Brugada综合征及其变异体

Brugada综合征是以右束支传导阻滞和V_1～V_3的ST段抬高的特征性心电图表现(图72-9),并表现为年轻时期的猝死(见第41章)。最初于1992年报道了这种结构正常的心脏中的特征性心电图表现、晕厥和猝死发作的疾病。晕厥和猝死的发作是由一种快速多形性室速造成的。

Brugada综合征经常在三四十岁时出现症状,偶尔,在婴儿时期表现为SIDS。最近研究提及的SUDS是一种Brugada综合征表现形式,曾经在南亚流行。SUDS是泰国引起年轻男性猝死的最主要原因,估计受染者为1%。猝死一般发生在夜间,男性多见(男女比例为10:1)。心电图是Brugada综合征的标志性改变。在Brugada综合征中,发生在SCN5A的突变导致SUDS,生物物理学数据表明SCN5A突变表现为失去作用或加速失活。

1. Brugada综合征的细胞基础　心室肌的电

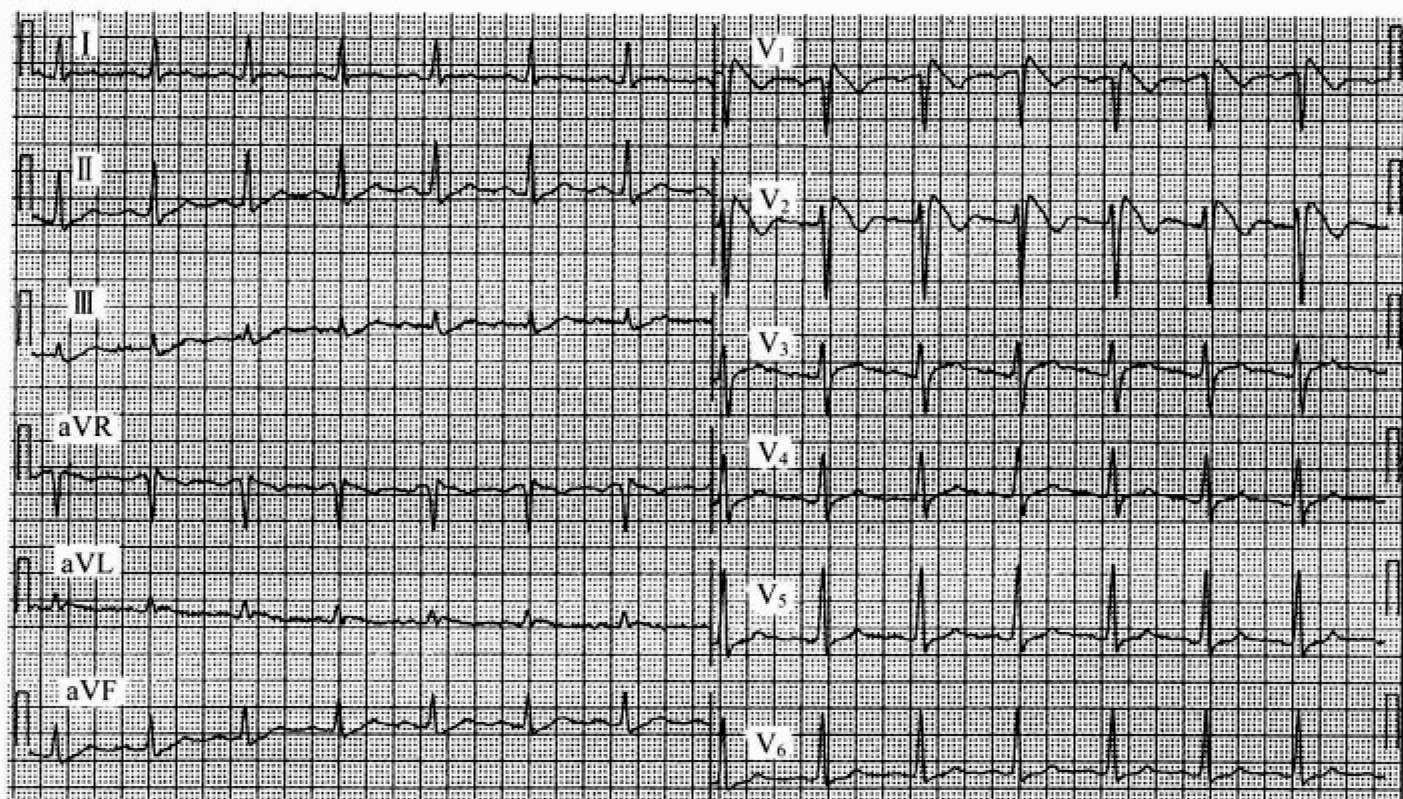


图 72-9 Brugada 综合征的典型心电图

其形态类似右束支阻滞和 V_1～V_2 导联的 ST 段抬高

功能是一个逐渐被理解的过程。以前认为是一种心肌细胞和连接组织的均一同种组织，现在认为是一种由多种细胞亚型组成的不同功能和电生理学特性的异质性组织。它们在电生理学上的差异就是由于不同离子电流表达的结果，特别是心包脏层和心内膜之间的离子电流变化。组织的电生理学的差异造成了 ST 段抬高和折返性心律失常。包括用动脉血灌注准备好的楔形右心室所做的试验结果表明，心包脏层动作电位的切迹导致心电图上出现 J 波，切迹的加重会导致 J 波的增幅，并引起 ST 段显著抬高。已经证明在低温等病理状态下，心包脏层而不是在心内膜的切迹增加会导致心电图 J 点和 ST 段的抬高。此外，随着病理状态的减轻，切迹也会减轻，并延长心包脏层上的动作电位，导致在心内膜反应后复极，最终导致动作电位圆顶的消失和心包脏层反应显著缩短。研究结果最终建立起一个心包脏层和心内膜的跨壁梯度，成为发生折返性心律失常的基础。

将准备好的楔形右心室暴露在许多药物中制作成 Brugada 综合征的实验模型强调了钾离子外向电流的重要性（I_{to}）。I_{to}在动作电位 1 相的高度表达在 Brugada 综合征心电图模式产生中起着重要的作用。在动作电位 1 相激动电流的平衡决定 ST 段抬高的程度。I_{to}在男性高表达，并且表达于右心室中，能够说明为什么心电图异常出现在右心导联和男性患病率高的原因。

钠通道阻滞药也能够增加心包脏层动作电位的切迹，在模型中也表现为 ST 段的抬高。现已在将其作为一个检出怀疑具有 Brugada 综合征的患者诊断工具应用于临床。

钠通道阻滞药，比如阿义马林、普鲁卡因胺、氟卡尼和吡西卡尼现在都已经应用于确定的高危患者。

2. Brugada 综合征的遗传学　SCN5A 是第一个被确定的致病基因，也是自 1998 年以来 Brugada 综合征的惟一致病基因。目前，已经确定了超过 60 种的发生在 SCN5A 上的不同突变，共能够解释大约 25% 的 Brugada 综合征病因。像许多其他的基因异常一样，Brugada 综合征也表现为基因位点的异质性。第二个致病基因已经定位于 3 号染色体上。但还没有具体确定出来。

SCN5A 突变能够诱导出各种表型，包括 Brugada 综合征、长 QT 综合征（LQT3）、单纯进行性的心脏传导异常、特发性室颤和 SUDS。所以可以认为这些表型都是 SCN5A 突变的等位基因变异体，可以用 ECG、临床、遗传和生物生理数

据说明这些表型之间的联系和区别。在有些病例中，LQT3 和 Brugada 综合征是很难区分的，已经报道有一个家系同时具有 LQT3 和 Brugada 综合征两种表型。同样，也有报道一个家系中同时存在进行性传导疾病和 Brugada 综合征。此外，已经报道了 SCN5A 杂合体会导致严重的心脏传导紊乱和严重的特定的传导系统衰退。总之，这些数据说明 SCN5A 能够引起各种表型，包括 Brugada 综合征、LQT3 和进行性的心脏传导异常（见图 72-8）。

3. Brugada 综合征的发病机制　发现 Brugada 综合征患者发生了 SCN5A 的突变，提示钠离子的可利用性降低，可能会改变发生在动作电位 1 相的支持 I_{to} 的离子平衡。SCN5A 突变的电生理特性说明突变通过两个主要机制降低钠离子的可利用性：突变造成离子通道表达降低或加速离子通道的失活。除此之外，已经证明在较高温度发生的离子电流的增加是由某种突变造成的，比如 T1 620M。通过对观察几个 Brugada 综合征发热过程中发生室颤的患者，确证了这种机制的临床相关性。LQT3 的发病机制恰好与 Brugada 综合征呈镜像改变。生物生理学的研究数据表明 LQT3 突变能够导致通道失活延迟，这恰恰与 Brugada 综合征中失活加速相反。

4. Brugada 综合征基因型和表型之间的相关性　能够说明 Brugada 综合征患者的基因型和表型之间的关系的数据有限，部分因为 Brugada 综合征 SCN5A 的表型变异性 & 等位基因和基因位点的异质性。研究已经提示 ECG 参数能够区别钠通道突变的携带者和非携带者，如在心电图基线上的长传导间歇（PQ 和 HV）。

（三）长 QT 综合征

长 QT 综合征（LQT）是一种 ECG 上表现为 Q-T 间期延长的心室复极异常的疾病。它的特征是晕厥发作、恶性室性心律失常和室颤。大多数 LQT 患者是无症状的，然而，大约有 1/3 的患者出现晕厥或恶性室性心律失常，其中尖端扭转型室性心动过速是长 QT 综合征的最典型的室性心律失常。SCD 的发生相对常见。未经治疗的有症状患者的预后很差。大约有 1/5 的具有晕厥的未经治疗的患者在 1 年内死亡，在 10 年内死亡率达 50%。

LQT 综合征可以是获得性也可以是先天性的。前者是医源性的，通常由药物引起。最常见的引起获得性 LQT 综合征的药物有抗心律失常药、抗抑郁药和吩噻嗪（表 72-10）。除此之外，电解质失衡如低钾血症、低镁血症和低钙血症，特别在易感药物的作用下，可以导致 LQT 综合征。

表 72-10　与 Q-T 间期延长有关的药物

抗心律失常药物	**复方磺胺甲噁唑（复方新诺明）**
奎尼丁	酮康唑
普鲁卡因胺	氟康唑
磷酸丙吡胺	**抗组胺药**
盐酸索他洛尔	特非那定
胺碘酮	苯海拉明
伊布利特	**抗高血脂药**
多非利特	普罗布考
普罗帕酮	**中枢神经系统激动药物**
麻醉药物和抗哮喘药	氟哌利多
氟哌利多	卤哌地特
肾上腺素	匹莫齐特
抗生素	利哌酮
克拉仙霉素	**胃肠刺激药物**
红霉素	西沙比利
喷他脒	

先天性 LQT 综合征的两种遗传模式：①常染色体隐性遗传疾病，Jervell 和 Lange-Nielsen 于 1957 年描述过此病，与耳聋有关；②常染色体显性遗传疾病，Romano 和 Ward 描述过此病，与耳聋无关，比常染色体隐性遗传更常见。

LQT 综合征的发病机制是由于 K^{+1}通道突变，导致 K^{+1}通道开放不完全和钾外向电流减少。Na^{+1}通道突变导致 Na^{+1}通道关闭不完全和钠内向电流增加。结果使在动作电位中不能维持细胞的电梯度（功能丧失）和 Q-T 间期延长。

1. 长 QT 综合征常染色体显性遗传疾病（Romano-Ward 综合征） 1991 年在 11 号染色体上定位了第一个常染色体显性遗传的基因位点。此后，已经定位了 7 个基因位点和确定了其中 6 个（见表 72-9）。所有基因都编码的是心肌细胞电活动的自律性蛋白。突变造成离子通道形成障碍、心肌动作电位变化和特别是在室水平产生电压梯度，这些会导致折返性心律失常。

（1）LQT 综合征 1：致病基因是 KVLQT1（或 KCNQ1），它编码电压门控钾通道的 α 亚单位，这种基因在心脏中表达过度。它包括 16 个外显子，每隔 400bp 出现，形成 6 个跨膜片段。它和 minK 的 β 亚单位共同组装形成缓慢激活的钾电流 I_{ks}。发生在此基因的突变干扰蛋白的正常功能，引起钾电流的减少。已经报道了发在 KCNQ1 上的几个突变。

（2）LQT 综合征 2：致病基因是 HERG，1994 年从海马中分离出来，命名为人类 ether-a-go-go 相关基因，与果蝇 ether-a-go-go 基因同源。此基因定位于 7q35-q36 上，它包括 16 个外显子，每隔 55bp 个基因序列出现。它编码的蛋白有 6 个跨膜片段。它与 MIRP1（KCNE2）共组装形成快速激动延迟性钾电流 I_{kr}。像 LQT1 一样，HERG 的突变会产生一个异常蛋白，导致钾电流的丧失。

（3）LQT 综合征 3：致病基因是 SCN5A，位于 3 号染色体上，编码心脏钠通道。正如以前所述，SCN5A 突变也引起 Brugada 综合征和进行性传导系统异常。对非洲蟾蜍细胞蛋白突变的电生理研究证明存在 SCN5A 的功能获得突变，表现为动作电位 0 相后出现持续的钠离子漏和钠通道失活延迟。

（4）LQT 综合征 4：1995 年通过对一个法国家系的 65 个具有 LQT 和窦房结功能障碍患者研究，将致病基因定位于 4q25-q27。最近，确定此致病基因为编码联接蛋白 B 的 ANKB（也叫 ANK2）。发生在联接蛋白 B 的突变干扰细胞钠泵、钠/钙交换体和 1，4，5-InsP3 受体的定位，从而降低它们表达水平和影响成人细胞钙信号。研究发现突变不仅仅发生在离子通道，还发生在与离子通道连接的蛋白，比如联接蛋白 B，能够诱导相似的表型。

（5）LQT 综合征 5：MinK（微小离子通道），定位于染色体 21q22.1-q22.2，是此病的致病基因，包含 3 个外显子。MinK 与 KVLQT1 共组装形成心脏的 I_{ks}通道。发生在此基因上的突变已经被确定为是常染色体显性和常染色体隐性异常疾病的致病基因。

（6）LQT 综合征 6：LQT6 是由 KCNE2 或 Mirp1（minK 相关肽）基因突变造成的。它定位于 21q22.1，与 minK 相邻，但位于相反的方向。KCNE2 与 HERG 共组装形成 I_{kr}电流。发生在 KCNE2 上的突变降低了钾电流的有效性，使之缓慢激活。

（7）LQT 综合征 7：Andersen 综合征是一种罕见的常染色体显性遗传病，它的特征是周期性瘫痪、心律失常、LQT 综合征和形态异常：比如短肢、脊柱侧凸、指（趾）弯曲、器官距离过远和低位或斜耳、小颌症和宽额头。致病基因是 KCNJ2，位于染色体 17q23 上，编码内向整流钾通道 Kir2.1，此通道在骨骼和心肌中表达。Kir2.1 是一种强大的内向整流钾通道，阻止任何超过－40mV 的电流通过。电生理研究表明突变蛋白对 kir2.1 功能主要起着负向影响的作用，最终导致钾电流降低。

2. 常染色体隐性遗传的长 QT 综合征（JERVELL 和 LANGE-NIELSEN 综合征） LQT 综合征的常染色体隐性遗传与编码 I_{ks}电流的基因突变相关，即 KVLQT1 和 minK。这种 LQT 表型表达也与感音神经性聋相关，因为此病必须从两个患者父母中继承突变才会引起疾病，因此与 Romano-Ward 综合征相比，发病率较低。但是它表现为更恶性的过程和更长的 Q-T 间期。如果从同一基因上的不同突变的患者（杂合子）遗传，表型也可以是隐性形式。

3. 长QT综合征的基因型和表型的相关性

考虑到大量具有LQT综合征的家系的存在，已经开始基因型和表型相关性研究去发现决定遗传的触发事件、ECG的表型和对治疗的反应。研究主要是针对LQT三个最常见的表型——LQT1、LQT2和LQT3——如前所述，对它们相关基因型-表型研究有显著的限制。尽管存在着这些限制，特殊表型的出现仍然能帮助发现具有特异遗传缺陷的患者（表72-11）。一般，LQT1患者在体力活动时发作，比如游泳，并在心电图上表现为T波持续时间延长。LQT2患者症状的发生与声音刺激有关，T波较小或有切迹。而LQT3患者是在睡眠时出现症状，心电图显示T波出现较晚和ST段延长。

表72-11 长QT综合征基因型和表型的相关性

表型	基因	T波	触发因素
LQT1	KCNQ1	发生早，宽底T波	激动，游泳
LQT2	HERG	低幅	听觉
LQT3	SCN5A	晚发T波，正常幅度	睡眠

基因突变类型也有预后的意义；在三组（LQT1、2和3）中，其心脏事件和QTc间期有相关性。一般，与LQT3患者相比，LQT1和LQT2患者有较高的心脏危险性。而LQT3患者虽然心脏事件较少，但是有相对高的死亡率，意味着LQT3患者发生的事件可能是致命的。除此之外，对药物治疗的反应似乎也与基因型有关。β受体阻滞药是LQT1的一线用药，但是对心率缓慢LQT3患者没有有益作用。以前的数据表明LQT3患者可能受益于钠通道阻滞药，比如美西律，但是长期用药是否有效还不清楚。

（四）诱导或获得性长QT综合征

诱导或获得性长QT综合征是医源性的，以下药物（见表72-10）和电解质异常可以引起此综合征。大量因素决定着LQT综合征发病危险性，包括药物的生物利用度、其他影响同一复极电流药物相互作用和SNPs的存在。SNPs对药物的药效学和药动学具有重要的作用，从而影响LQT综合征的危险性。最后影响复极作用的是依赖所谓的复极储备，或在复极转换之前维持离子电流的转换度。遗传和环境因素（药物和电解质异常）联合起来可以共同减少这种“复极储备”，降低安全阈值，使患者增加发生心律失常的危险性。

流行病学研究已经证明了基因的突变和引起LQT综合征已知基因的SNPs。基因的SNPs一般是沉默的，直到使用I_{kr}阻滞药才表现出来。因此，有人认为这种情况是未表达的先天性LQT综合征。例如最近确定一种常见SNP，就是造成非洲和美国人口中心律失常的原因。但是，与SNP相关的研究结果被认为是暂时的，要求更多的机制研究。

（五）进行性的家族性心脏传导阻滞

家族性心脏阻滞是一种进行性的常染色体显性遗传疾病，心脏传导异常表现为由最初的束支传导阻滞到后继发生的完全性心脏传导阻滞。目前分为两型。Ⅰ型疾病的特点是发作较早，并进展迅速。在Ⅱ型中，发作较迟，一般QRS波较窄和主要表现为房室结传导阻滞。疾病的临床特点包括晕厥、SCD和阿斯发作（stokes-adams attacks）。已经在葡萄牙的大家系中确定了一个位于染色体19q13基因位点。以前提到SCN5A突变在一些家系中也存在有家族性心脏传导阻滞。功能研究提示单纯功能缺陷可能是此病的主要机制，即等位基因突变导致功能完全丧失。除此之外，房室阻滞也可以与先天性心脏病并发，如以前已经提及的ASD（CSX1突变）和DCM（核纤层蛋白A/C突变）。

（六）儿茶酚胺性多形性室性心动过速

钙是心脏兴奋-收缩偶联的关键离子。钙干预除极电流，并形成平台期或动作电位的第二期；它触发肌质网（SR）释放钙，并激动心肌收缩装置。SR的功能主要是心肌细胞内储存钙。在线粒体上的斯里兰卡肉桂咸受体被进入细胞的钙激活，将钙从SR中释放出来。因此，它们是钙激活的钙通道。如以前提到的，斯里兰卡肉桂咸受体（RYR2）的突变已经被证明是ARVCⅡ型和家族性多形性室速（FPVT）的致病原因。

FPVT是一种常染色体显性遗传疾病，30岁时有大约30%死亡率。它的表型特征是与剧烈活动有关的双向和多形性室速，但它没有心脏结构的异常。

FPVT的隐性形式也有报道，并定位于1p13.3-p11。突变筛查是为了确定与此病有关的在肌集钙蛋白2(CASQ2)上的错义突变。CASQ2也与RYR2控制钙释放SR的共同通路有关。

(七)家族性心房颤动

没有继发原因的房颤可能是家族性的，此病的遗传模式是常染色体显性。第一个基因定位于染色体10q22-24上，后来，确定了基因的异质性。最近才确定了第一个家族性房颤的致病基因KCNQ1，它也与LQT1综合征有关。房颤的突变是功能获得性突变，而LQT1患者是功能丧失性突变。

(八)单形性室性心动过速

最近，体细胞抑制型G蛋白亚单位的点突变(F200L)被确定与维持单形态室性心动过速有关，单形态室性心动过速对迷走神经操作法和腺苷无反应。突变发生在心肌组织的致心律失常基因位点上，表现为细胞内cAMP浓度增加和阻止腺苷对cAMP的抑制作用。

(九)家族性Wollff-Parkinson-White综合征

家族性Wollff-Parkinson-White(WPW)综合征是一种罕见的常染色体显性遗传的综合征，常单独发生或与其他异常并发，比如和HCM和Pompe病。它的特征是心电图上发生的预先激动，由于室上性心律失常造成的心悸和晕厥。如前提及的，WPW综合征的表型通常与HCM和传导异常联合出现，是PRKAG2的突变造成的异常。也有报道WPW综合征发生在由α-1,4-糖苷酶突变引起的Pompe病、在TNNI3和MYBPC3突变引起的HCM和由线粒体DNA突变引起的Leber遗传性视神经病的患者中。

八、结缔组织病中心脏疾病的基因基础

(一)Marfan综合征

Marfan综合征是一种以心血管、眼和骨骼异常为特征的原发性结缔组织异常。Marfan综合征的临床表现多样，但主要的症状是进行性的主动脉根部扩张、主动脉瘤、夹层和主动脉瓣及二尖瓣反流。据估计Marfan综合征的患病率是1∶10 000。临床症状发生的年龄是不同的，但是心脏表型通常发生在患者的三四十岁。主动脉夹层是导致Marfan综合征患者早期死亡的主要原因。除了心血管异常，Marfan综合征患者的体型(身高增加，不成比例的长四肢和指，趾)，晶体脱位或半脱位，蜘蛛样指(趾)，胸部异常和关节韧带松弛是常见的临床特征(见第84章)。

Marfan综合征的基因基础：Marfan综合征是一种常染色体显性遗传疾病，表现为基因位点和等位基因的异质性。确定的第一个致病基因是FBN1，编码原纤维蛋白，定位于15q15.23。原纤维蛋白是一种分子质量为350kDa的半胱氨酸富集的蛋白质，它是弹性或非弹性的结缔组织中细胞外微纤维的重要组成成分。已经报道在FBN1上有超过300个不同的特异性突变，包括错义、无义和缺失突变和异常的剪接或外显子跳越。突变几乎发生在大多数基因中，但是每个基因突变的表达频率非常低，使基因筛查工作相当繁琐。

Marfan综合征表型表达差异性很大，部分是由于疾病基因位点和等位基因的异质性，部分是修饰基因和环境因素的作用。疾病临床谱是从无任何其他症状的晶状体异位到新生儿Marfan综合征和早期死亡，通常指在2岁以内的死亡。突变诱导蛋白的末端不成熟，导致原纤维蛋白减少大约50%，伴随着更易发生的眼部表现。Marfan综合征表型之一是先天性的“挛缩性蜘蛛指(趾)综合征”，它的特征是严重的脊柱后侧凸、普遍的骨质减少、指(趾)挛缩性屈曲、耳部异常，但少见二尖瓣反流和先天性心脏病。最近已经发现在FBN2基因的点突变是导致挛缩性蜘蛛指(趾)综合征的致病原因。FBN2在局部突变的聚集会导致EGF样区域的钙结合蛋白氨基酸序列的转变。突变既影响保守的半胱氨酸残基，又影响cbEGF基序的钙结合蛋白残基，经常会导致蛋白末端不成熟。

Marfan综合征的发病机制是原纤维蛋白表达下降，从而血管外膜原纤维蛋白沉积减少，导致血管外膜薄弱和动脉瘤的形成。

(二)Ehlers-Danlos综合征

Ehlers-Danlos综合征是一种相对不常见包括皮肤和结缔组织的弹性增加的一组异常(见第84章)。Ehlers-Danlos综合征的典型特征是关节运动功能亢进、疲劳、挫伤样皮肤，受伤愈合后有“香烟纸样”瘢痕。其他临床特征包括半透明的弹

性皮肤、二尖瓣脱垂、大动脉自发破裂和动脉瘤、脊柱后侧凸、萎缩性瘢痕，特别是肘部和膝盖关节的血肿。一些严重的病例还常见肠和动脉自发破裂。在良性病变，仅仅表现为关节过度外展和容易出现瘀斑。此病发病年龄不同，可以在儿童时期发病，也可以在成人晚期。

Ehlers-Danlos 综合征的基因基础：Ehlers-Danlos 综合征分为 9 种不同类型，有 3 种遗传方式：常染色体显性、常染色体隐性和 X 连锁隐性遗传。其中心血管异常在Ⅰ和Ⅳ型中最常见，包括先天性异常，如法洛四联症、房间隔缺损和瓣膜异常，如二尖瓣和三尖瓣脱垂。

编码胶原成分的基因突变导致 Ehlers-Danlos 综合征。例如，Ⅳ型 Ehlers-Danlos 综合征是由 COL3A1 突变造成的。此基因位于染色体 2q31，编码Ⅲ型溶胶原蛋白。Ⅳ型 Ehlers-Danlos 综合征是最严重的一种表型，因为它易于出现肠和大动脉的自发破裂和高发的怀孕相关并发症。心脏表型包括主动脉和冠状动脉瘤，并具有破裂的高发危险性。Ⅰ型 Ehlers-Danlos 综合征的一些病例是由编码 α_2(V)胶原的 COL5A2 和编码 α_1(I)的 COL1A1 基因突变造成的。Ehlers-Danlos 综合征被认为是胶原缺乏的原发性异常疾病。点和缺失突变导致胶原合成减低和结果导致结缔组织回弹性丢失。

(三)Ellis-van Creveld 综合征

此综合征在前面已经讨论过了，主要造成的先天性异常如前所述。

(四)Cutis Laxa

Cutis Laxa 是一组包括获得和遗传性异常的异质性疾病。它的特征是过多发皱的、松弛下垂的皮肤，这种皮肤在拉伸之后缓慢的恢复到正常状态。心脏表现为肺动脉狭窄、主动脉瘤和右心衰。在血管造影图中，可以看到血管是扭曲、螺旋形的走行。

此病的常染色体显性、常染色体隐性和 X 连锁隐性遗传方式都已有报道，在常染色体显性遗传形式中确定了弹性基因(ELN)的突变。并已确定 fibulin-5(FBLN5)的纯合错义突变是此病常染色体隐性遗传形式的主要原因。

(五)弹力纤维性假黄瘤

弹力纤维性假黄瘤是一种由弹性纤维变性造成的皮肤、眼部和心血管异常的遗传性疾病。最主要的症状包括假黄瘤，特别分布在颈部和腋窝部位；在眼底出现血管样条纹、胃肠道出血和闭塞疾病。心血管异常包括外周血管的钙化，导致间歇性跛行、冠状动脉疾病、二尖瓣脱垂和高血压。

最近，确定弹力纤维性假黄瘤的致病基因是位于染色体 16p13 上，ATP 连接盒(ABC)转运基因(ABCC6)的突变。ABCC6 蛋白确切的生物功能和 ABCC6 引起弹力纤维性假黄瘤的机制尚不清楚。

(六)成骨不全

成骨不全(osteogenesis imperfeta，OI)是一种结缔组织异常的异质性疾病，特征是骨质脆弱。骨质脆弱是胶原合成缺陷造成的，导致骨量减低，并干扰骨组织生成和改变骨的几何特征(大小和形状)。发生的心血管异常和血管病变包括二尖瓣和主动脉瓣反流和血管脆性增加。目前，已经确定了 COL1A1 和 COL1A2 两个编码Ⅰ型胶原蛋白的致病基因突变。

九、肺循环的基因异常

家族性原发性肺动脉高压。

诊断原发性肺动脉高压(primary pulmonary hypertension，PPH)的标准是静息状态下肺动脉平均压超过 25mmHg，但是没有已知的继发性引起肺动脉高压的疾病：肺部疾病或心衰引起的肺静脉充血性疾病(见第 62 章)。临床表现为运动耐量减低、疲劳、发绀和猝死。临床表现一般出现在三四十岁时，女性的发病率是男性的 2 倍。平均生存率为 3 年，患病率是 1～2/100 000。

在 PPH 患者中大约由 6% 为常染色体显性遗传，致病基因是Ⅱ型成骨蛋白受体(BMPR2)基因，位于染色体 2q31-33 上，编码 β 转化生长因子(TGF-β)受体。突变谱包括无义和移码突变，导致蛋白功能失调。成骨蛋白(BMP)受体是细胞表面的受体，属于 TGF-β 受体家族。也有活化素受体样激酶 1(ALK1)突变的报道。最后，已经报道了 5-羟色胺转运子(5-HTT)SNPs 与肺动脉高压的关系。

肺动脉高压的发病机制是由于 BMPR2、ALK1 和 5-羟色胺转运子等突变造成的，从而促

进平滑肌细胞增殖和凋亡。突变通过不同的分子机制阻止 BMP/Smad-调节信号传导，导致蛋白功能失调和促进平滑肌细胞增殖。

十、单基因性脂质异常

最常见的血脂障碍是由多重基因相互作用和环境因素共同造成的复杂性状的疾病。已经确定编码胆固醇蛋白组成成分和脂肪酸合成蛋白的各种基因的 SNPs 与血脂障碍有关。这已经在其他部分讨论过了(见第 43 章)。单基因性脂质异常将在以下部分简单讨论。

(一)家族性高胆固醇血症

家族性高胆固醇血症(FH)是一种常染色体显性遗传疾病，它的轻型和重型患病率分别为 1/500 和 1/100 000。它的特征是血浆低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)显著升高(Ⅱa 型高脂血症)和早期形成动脉粥样硬化。杂合子的血浆总胆固醇水平为 7.8～10.4mmol/L(300～400 mg/dl)；而纯合子的血浆总胆固醇水平超过 500mg/dl。患者表现为多种血管的严重的动脉粥样硬化、腱黄瘤和角膜弓。突变纯合子患者出现临床症状在一二十岁，而杂合子在四五十岁。这些患者经常有缺血的症状和(或)心脏事件，并必须在早期进行血管重建(见第 43 章)。

致病基因 LDLR 位于染色体 19p13 上，编码 LDL-C 受体。已经确定了超过 1 000 个点、缺失和剪接突变，将近 60%的突变是错义突变，20%是微小重排突变，13%是重大重排突变和 7%的剪接点突变。突变通过各种机制干扰 LDL-C 受体的功能，包括影响其合成和对细胞膜的定位、与 LDL-C 连接和连接后的细胞内摄作用，所有的作用都会损伤循环中的载脂蛋白 B(apo B)和 apo E 的转运功能。突变对 LDL-C 受体功能影响不同，会导致不同的临床表现。移码突变会显著的改变 LDL-C 受体的结构，引起严重的表型；还有那些完全抑制受体激活的突变导致在儿童时期出现严重的动脉粥样硬化。相反，部分抑制受体激活的突变能够引起轻至中度的高脂血症。因此，冠状动脉粥样硬化的发展程度和严重性取决于致病基因的种类、遗传背景、饮食、环境因素和后生的因素。

家族性载脂蛋白 B100 缺陷是 FH 的一个拟表型，导致与 FH 相似的表现(将在以下部分讨论)。

(二)家族性载脂蛋白 B100 缺陷

家族性载脂蛋白 B100 缺陷(FDB)是一种常染色体显性遗传疾病，表现为血浆 LDL-C 和极低密度脂蛋白 C(VLDL-C)水平增高。这是一种相对常见的异常，发病率约为 1/500，此病在全世界范围内均有发生。FDB 的临床特征包括高脂血症和早发动脉粥样硬化。在世界不同的区域突变的频率不同。它的表型类似于 FH。

致病基因是位于染色体 2q24 上的 APOB，在>99%的病例中，致病突变都有关3 500氨基酸，主要的突变是 R 3 500Q，较少的是 R 3 500 W。突变导致 LDL-C 受体与载脂蛋白 B100 的亲和力降低，造成 LDL-C 水平增高。因此，血浆 LDL-C 和 VLDL-C 在血浆和血管内聚集。

(三)低 β 脂蛋白血症

低 β 脂蛋白血症或无 β 脂蛋白血症，是一种罕见的血浆载脂蛋白 B、总胆固醇和 LDL-C 水平极为低下的疾病。其 HDL-C 水平增高，而动脉粥样硬化发生少见。此病的临床特征很难定义，包括共济失调和中枢神经系统脱髓鞘。已经报道了散在和家族性病例。家族性病例为常染色体显性遗传，致病基因是位于染色体 4q22-24 上的 MTP 基因，编码微粒体三酰甘油转运蛋白。MTP 是一种单一大亚基和二硫化物异构酶蛋白的异源二聚体，能够催化三酰甘油、胆固醇酯和磷脂在磷脂表面的转运。突变产生截断的无功能蛋白，导致极低的血浆载脂蛋白 B、LDL-C 和总胆固醇。

(四)鱼眼病(Fish-Eye)

鱼眼病是一种罕见的常染色体显性遗传疾病，是由于缺乏卵磷脂，即胆固醇酰基转移酶(LCAT)造成的。LCAT 基因位于染色体 16q22.1 上，编码有关 α 前脂蛋白 A1 和 HDL3 至 HDL2 的合成过程。LCAT 缺乏将会导致过早出现冠状动脉粥样硬化、蛋白尿、贫血、肾衰竭和角膜混浊。

(五)丹吉尔病(Tangier)

丹吉尔病是一种常染色体共显性疾病，特征是缺乏 HDL-C 和载脂蛋白 AI 血浆水平非常低下。胆固醇酯的贮积导致特征性的橘红色扁桃

体、肝脾大和过早出现冠状动脉疾病。丹吉尔病和它的等位基因变异体——低α脂蛋白血症的患者中发生的ATP连接盒转运子(ABCA1)基因突变是丹吉尔病的致病基因。ABCA1基因位于9q31上，编码6783bp的mRNA和2261氨基酸的蛋白质。ABCA1是具有12个跨膜域的跨膜蛋白。它在原生质膜中充当翻转酶作用，刺激胆固醇和磷脂流向载脂蛋白AI和HDL-C。正常情况下，ABCA1转运游离胆固醇到细胞外，并与载脂蛋白AI在肝脏中连接，与VLDL合成新生的HDL颗粒。如果缺乏ABCA1，游离胆固醇就不会被转运到细胞外，脂质池中的载脂蛋白AI会被迅速降解。最近，研究发现ABCA1基因的多态性与人群的冠状动脉粥样硬化有关。

十一、单基因型高血压

原发性高血压是高血压的主要形式，大约占所有高血压的95%。高血压是多基因和环境因素相互作用的复杂表型。一些基因，特别是编码肾素-血管紧张素-醛固酮系统成分的基因都与原发性高血压有关。这些已经在第61章中讨论过了。仅将单基因型高血压做简单叙述。

(一)糖皮质激素依赖性醛固酮增多症

糖皮质激素依赖性醛固酮增多症(glucocorticoid-remediable aldosteronism，GRA)是一种罕见的常染色体显性基因异常，是最先被描述的家族性的醛固酮增多症。是由11β羟化酶(CYP11B1)的促进子基因与编码醛固酮合酶基因形成的嵌合体突变所致。这个新的嵌合体基因位于染色体8q24上，已经失去对血管紧张素Ⅱ的负反馈调节。这个融合基因的促进子是由CYP11B1基因的5′片段组成的，可与肾上腺皮质类固醇激素(ACTH)起反应。因此，导致醛固酮的表达不受抑制，过多的醛固酮合成导致钠水潴留和后继的高血压。GRA用糖皮质激素治疗有效，并受ACTH抑制。同样，盐皮质激素受体阻滞药也能控制这种类型的高血压。

(二)显性的盐皮质激素过多

显性的盐皮质激素过多(apparent mineralocorticoid excess，AME)是一种罕见的外周皮质醇代谢异常的常染色体隐性遗传疾病。临床症状除高血压之外，还包括低钾血症、低血浆肾素活性和低螺内酯反应性。根据生物化学表型的严重性将AME分为两型。这两型都是位于染色体16q22上的HSD11B2基因突变造成的。HSD11B2基因编码Ⅱ型11β羟化类固醇脱氢酶。此酶负责将外周激活的皮质醇转换为非激活形式。在HSD11B2基因上的点突变造成Ⅱ型11β羟化类固醇脱氢酶的活性降低或缺失。因此，造成皮质醇聚集，并通过盐皮质激素受体导致钠水潴留和高血压。因此，AME患者可以用盐皮质激素受体阻滞药治疗。

(三)Liddle综合征

Liddle综合征是一种罕见的常染色体显性遗传疾病，它的特征是高血压、代谢性低钾血症性碱中毒、血浆肾素活性低和醛固酮分泌受抑制。此病的表型通常出现很早，并且表现为严重的高血压。第一个确定的致病基因是SCNN1B，位于16p12染色体上，编码阿米洛利敏感性Na^{+1}通道的β亚单位。肾上皮的Na^{+1}通道具有三个亚单位：α、β和γ。后来又确定了在肾上皮钠通道的γ亚单位突变。突变激活通道(功能获得突变)，导致钠潴留和高血压。

(四)Ⅱ型假性醛固酮减少症

Ⅱ型假性醛固酮减少症(PHA2)，也叫做Gordon高钾性-高血压综合征，是一种常染色体显性遗传病，特征是早期出现高血压和高血钾、轻度的高氯血症、代谢性酸中毒和血浆肾素活性低下。已经确定了两个致病基因：在染色体17q21上的PHA2-WNK4和在染色体12p上的WNK1。WNK4和WNK1编码丝氨酸-苏氨酸激酶，表达在远侧肾单位上。错义和缺失突变都会导致功能增加作用，增加蛋白在肾脏的表达，导致肾脏增强对盐的重吸收和K^+分泌减少。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第73章 先天性心脏病的病理学、病理生理学、诊断及治疗

David R. Fulton / Michael D. Freed

（李永青 译 王 浩 校）

一、发病率及病因学 / 1685
二、胎儿循环及其向新生儿、成人循环的过渡 / 1686
胎儿循环的持续 / 1688
三、先天性心脏病的并发症 / 1689
(一)充血性心力衰竭 / 1689
(二)低氧血症 / 1690
(三)生长发育迟缓 / 1691
(四)肺动脉高压与肺血管梗阻性疾病 / 1691
(五)外科矫治术后的远期问题 / 1693
四、体肺循环间的心内交通(通常不伴发绀) / 1694
(一)室间隔缺损 / 1694
(二)房间隔缺损 / 1697
(三)部分性肺静脉异位引流 / 1700
(四)共同房室通道缺损 / 1702
五、体肺循环间的心外交通(通常不伴发绀) / 1704
(一)动脉导管未闭 / 1704
(二)主动脉窦瘤 / 1707
六、左心瓣膜与血管畸形伴右向左分流、双向分流或无分流 / 1708
(一)主动脉缩窄 / 1708
(二)主动脉瓣狭窄 / 1711
(三)主动脉瓣上狭窄 / 1716
(四)主动脉瓣下狭窄 / 1716
(五)主动脉二叶瓣 / 1718
(六)先天性二尖瓣反流 / 1718
七、右心瓣膜与血管畸形伴右向左分流、双向分流或无分流 / 1719
(一)室间隔完整的肺动脉狭窄 / 1719
(二)法洛四联症 / 1722
(三)Ebstein畸形 / 1725
八、肺静脉异常连接 / 1727
九、心脏结构的位置异常 / 1730
(一)定义及命名 / 1730
(二)节段分析诊断法 / 1730
(三)左位心、右位心、中位心 / 1731
(四)右位型大动脉转位 / 1731
(五)右心室双出口 / 1734
(六)矫正型大动脉转位 / 1738
(七)单心室 / 1740
十、先天性冠状动脉畸形 / 1742
(一)冠状动脉瘘 / 1742
(二)左冠状动脉起源于肺动脉 / 1743

一、发病率及病因学

在美国，活产儿中先天性心脏病的发病率为8‰，有些心脏畸形至少在婴儿期并不危及生命，但有1/3的先天性心脏病患儿，或2.6‰的活产儿患有严重畸形，需要立即行心导管或外科治疗，否则将在1年内死亡。现在由于发现早、处理得当，多数有严重畸形的患儿可以存活1年以上。

其中的多数可活到成人，加入到日益壮大的成人先天性心脏病患者的队伍。

各种畸形的发生率在不同的资料中差异较大，原因是由于资料收集的患者年龄（在婴儿时期还是在大孩子中）和诊断方法（临床、心电图、超声心动图、心导管、外科手术、尸检）的不同。其他国家的发病率与美国非常相似。尽管病例资料有些差异，但显而易见的是，似乎除了主动脉瓣二叶畸形和二尖瓣脱垂外，室间隔缺损（ventricular septal defect，VSD）是最常见的畸形，占所有先天性心脏病的28%（表73-1）。

表73-1 各类先天性心脏病发病率

畸形	所占的百分比[1]（%）
室间隔缺损	28.3
肺动脉狭窄	9.5
动脉导管未闭	8.7
室间隔缺损伴肺动脉狭窄[2]	6.8
继发孔房间隔缺损	6.7
主动脉瓣狭窄	4.4
主动脉缩窄	4.2
房室通道[3]	3.5
大动脉转位	3.4
主动脉闭锁	2.4
共同动脉干	1.6
三尖瓣闭锁	1.2
完全性肺静脉异位引流	1.1
右心室双出口	0.8
室间隔完整的肺动脉闭锁	0.3

（1）病例数总计＝103 590；（2）包括法洛四联症；（3）包括部分型和完全型

新英格兰地区婴儿心脏研究计划表明，在2 251例危重先天性心脏病患儿中，男性占53.7%，但某一具体畸形发生比例多有性别差异，如主动脉瓣狭窄多发生于男孩（4:1），房间隔缺损（atrial septal defects，ASD）多发生于女孩（2.5:1）。

早期关于先天性心脏病病因学的理论认为，大多数畸形是多因素致病，即遗传易感性（很可能是基因编码的异常）与环境触发因素的共同作用，但近年来分子生物学的研究进展表明基因点突变所致的畸形比我们想象的还要多。

有些畸形是由于染色体异常引起（见第62章），如唐氏综合征（21-三体）常常与共同房室（AV）通道、VSD、法洛四联症的发生高度相关，Turner综合征（XO染色体）患儿常常伴发主动脉缩窄。有的畸形与致畸剂有关，如VSD与胎儿酒精综合征、Ebstein畸形与产前锂辐射、动脉导管未闭（patent ductus arteriosus，PDA）与母亲孕早期的风疹感染。

有些综合征由单基因异常造成，先天性心脏病为他们的临床表现之一。如Holt-Oram综合征，为桡骨异常加ASD，是由于转录因子Tbx5异常所致；心面综合征，与圆锥动脉干发育异常有关，常导致共同动脉干或主动脉弓离断的发生，是缺少22号染色体所致（22q11）。

由单基因异常导致的先天性心脏病比我们以前想象的还要多、不同部位的突变基因可以导致相同的畸形，目前这些情况已经很清楚。随着对先天性心脏病分子学发生机制认识的不断深入，其病因学和发病机制将来必然会逐渐弄清楚。

二、胎儿循环及其向新生儿、成人循环的过渡

胎儿从胎盘获得所有的代谢必需物质，包括氧气，胎儿循环中右心室输出的大部分血液绕过肺脏而灌注胎盘，非常有效地保证了这一需要。我们对这一适应性的理解来源于40余年对羊胎的研究。胎儿循环不同于出生后循环的序列性，而是呈平行方式，血液在心房（卵圆孔）和大动脉（动脉导管）水平混合（图73-1）。正常情况下，体静脉血液由上、下腔静脉回流入右心房，下腔静脉（IVC）回流的血液由右心房内的界嵴导流，经卵圆孔进入左心房，因此，心室总输出量中约有27%进入左心室，其余经三尖瓣入右心室。左心房内血液与回流量很少的肺静脉血汇合，进入左心室（LV）后，再泵入升主动脉。大部分升主动脉的血液大部分灌注冠状动脉、头及身体上部分的血管，小部分经主动脉弓进入降主动脉。右心室射血入主肺动脉，90%（占心室总输出量的59%）经动脉导管进入降主动脉。这样，心室总输出量的2/3流经右心，1/3流经左心。

胎盘的氧气交换能力较肺脏差（图73-2），因而胎儿血氧饱和度较新生儿和婴儿低很多。由胎盘回流的血液氧饱和度最高（约70%），如上所

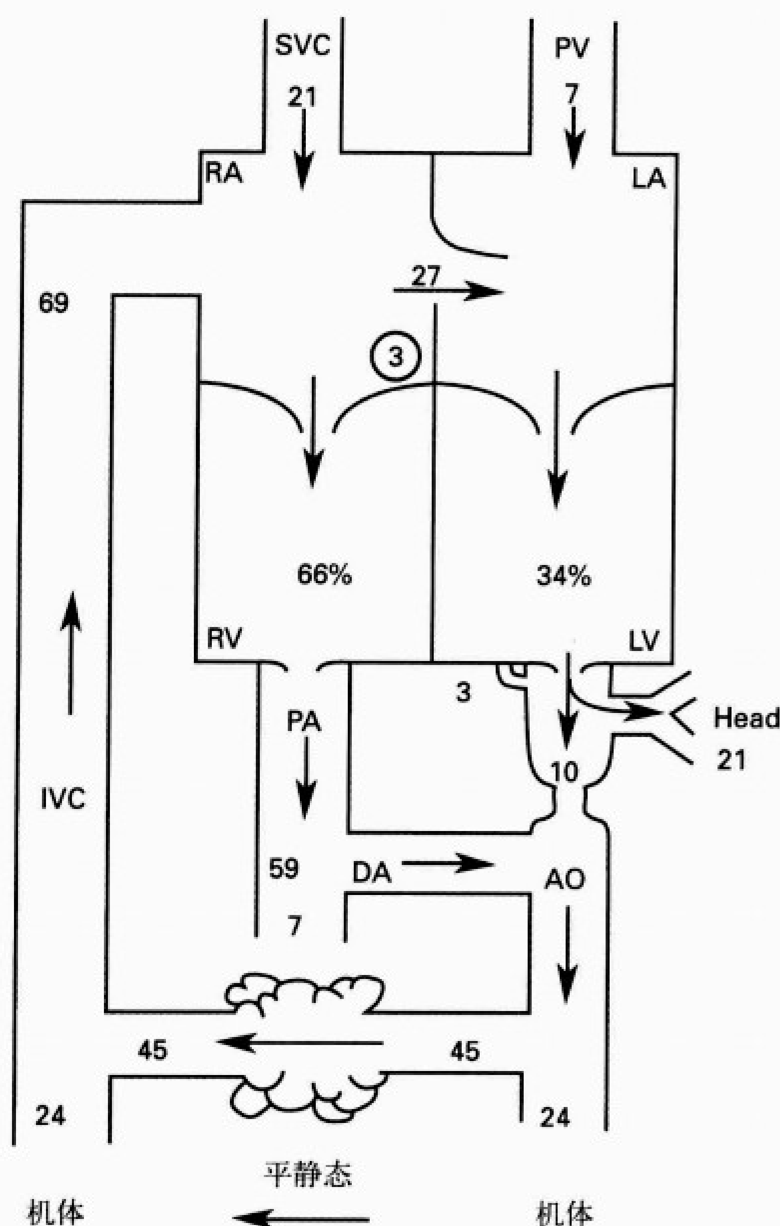


图 73-1　孕晚期羊胎的循环过程

数字代表占心室总输出量的百分比。下腔静脉(IVC)回流的部分血液在右心房(RA)内界嵴的引导下，经卵圆孔进入左心房(LA)，与肺静脉(PV)回流血液汇合，进入左心室(LV)，由之泵入升主动脉。升主动脉内的大部分血液进入冠状动脉、锁骨下动脉、颈动脉，仅有10%经主动脉弓(图中主动脉较窄处)进入降主动脉(AO)。下腔静脉回流的其余血液与上腔静脉(SVC)和冠状静脉回流的血液混合进入右心房、右心室(RV)，被泵入肺动脉(PA)。由于肺血管阻力高，只有7%的血液流经肺脏(PV)，其余血液经动脉导管(DA)进入降主动脉(AO)、胎盘和身体下半部分。摘自：Freed MD. Fetal and transitional circulation. // Fyler DC ed. Nadas' Pediatric Cardiology. Philadelphia：Hanley & Belfus，1992

述，这些含氧高的血液大部分经卵圆孔进入左心，因而左心血氧饱和度(65%)较右心(55%)高，并且血氧饱和度低的血液(55%)经动脉导管流至胎盘，从而提高携氧效率。胎儿血红蛋白浓度高，且由于氧离曲线左移，氧合血红蛋白与氧的亲和力较正常高，从而进一步增强了胎盘的氧气交换能力。

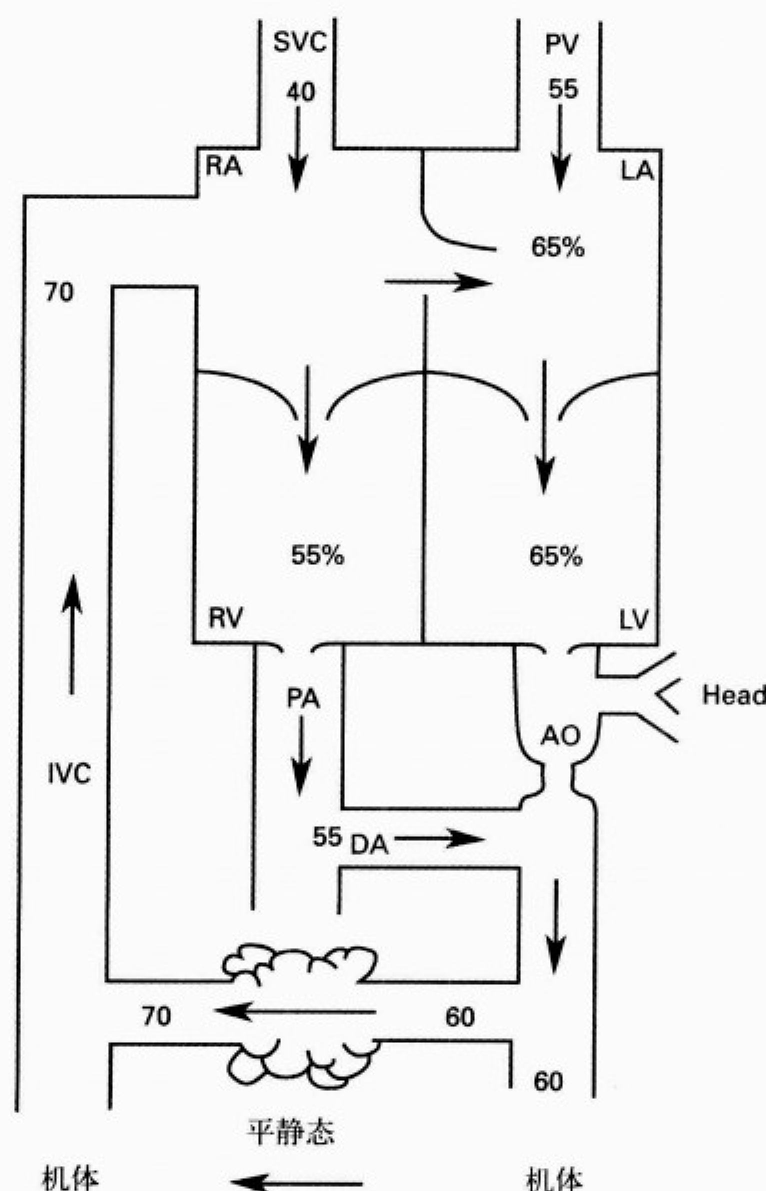


图 73-2　数字代表孕晚期羊胎的血氧饱和度

下腔静脉的血氧浓度最高，主要是胎盘回流的血液，左心血氧饱和度较右心稍高。缩写同图 73-1。摘自：Freed MD. Fetal and transitional circulation. // Fyler DC ed. Nadas' Pediatric Cardiology. Philadelphian：Hanley & Belfus，1992

宽阔的心房间交通(卵圆孔)使两侧的心房和心室舒张末压力几乎相等。与之相似，非限制性动脉导管使主动脉与肺动脉收缩压相同，并且，在无主动脉瓣、肺动脉瓣狭窄时，两个心室收缩压相近(图 73-3)。

在出生后的短时间内，循环生理必须迅速将氧气交换过程从胎盘转移到肺脏，心肺功能完成一系列复杂的改变，而其中任一环节的异常均会引起脑或全身缺氧，导致永久损伤，甚至死亡。伴

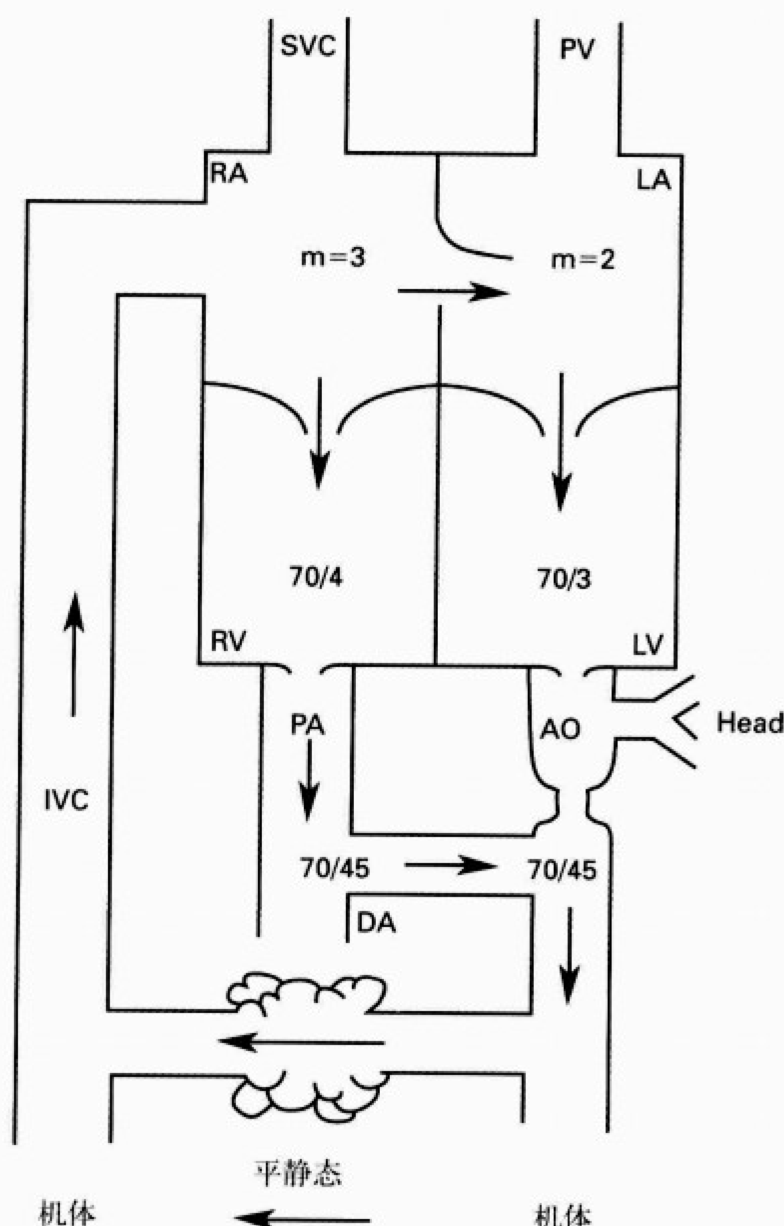


图 73-3 数字代表孕晚期羊胎的压力值

由于心房间及大动脉间存在大的交通口，两侧心脏的压力基本相同。缩写同图 73-1。摘自：Freed MD. Fetal and transitional circulation. // Fyler DC, ed. Nadas' Pediatric Cardiology. Philadelphian: Hanley & Belfus, 1992

随自主呼吸的开始，肺脏开始膨胀，收缩状态的肺动脉开始扩张。肺脏伴随自主呼吸发生的单纯物理扩展和肺阻力血管的舒张使得肺血管阻力下降(这可能与肺泡气氧浓度高有一定关系)，同时由于结扎脐带或脐动脉收缩，胎盘循环终止。体血管阻力骤然增加、肺血管阻力骤然下降，使右心室射血不再进入动脉导管，而是进入肺内。肺静脉回流增加，左心室舒张末压和左心房压升高，将卵圆瓣关闭在界嵴，逆转房水平右向左分流。如果肺血管阻力低于体血管阻力，则动脉导管处将出现左向右分流。动脉导管关闭的机制还不完全清楚，血氧饱和度的升高很可能引起动脉导管壁肌肉收缩，但是有的理论认为是循环前列腺素 E 系列浓度的下降起着重要作用。出生后 3～4d 内为可逆的功能性闭合，随后内膜细胞坏死使管腔永久闭合。肺动脉压在 1d 左右降至主动脉压的一半，但还要 2～6 周下降至成人水平。

胎儿循环的结构与血流动力学对患有先天性心脏病的新生儿有非常严重的影响。心房及动脉水平开放交通的平行循环方式能够维持很多种畸形心脏的生存，并保持良好的胎盘氧气交换和物质输送。比如，二尖瓣或三尖瓣闭锁，在出生后是致命性畸形，但在宫内对胎儿没有明显影响。另外，在出生前右心室承担全部心脏做功的 2/3，左心室负荷较小，这可能是先天性心脏病心力衰竭不少见的原因。由于正常情况下通过主动脉峡部的血流量较少(仅占心室总输出量的 10%)，因而这部分的发育很容易受卵圆孔血流量的影响。血流量少时可能导致左心发育不良，常常伴有主动脉弓远端与动脉导管连接处之间主动脉狭窄(缩窄)或闭锁(离断)的发生。

宫内肺血流量占心室总输出量不足 10%，出生后增加 4～5 倍，所以肺静脉梗阻会由于产前血流量低而被掩盖。最后一点，由于对宫内低血氧水平[氧分压 3.5～5.1kPa(26～38mmHg)，饱和度 50%～60%]的耐受，发绀型先天性心脏病婴儿即使在氧分压 4.0kPa(30mmHg)、动脉饱和度 50%的情况下，至少在较短的时间内仍然可以保持较好的状态，而这一水平可以使大孩子或成人在数分钟内出现心脑缺氧、酸中毒、甚至死亡。

胎儿循环的持续：

新生儿持续存在胎儿循环或持续肺动脉高压导致由卵圆孔和(或)动脉导管持续开放引起的右向左分流。这种情况常见于足月儿，表现为出生后数小时严重低氧伴呼吸急促、代谢性酸中毒，胸部 X 线平片显示肺血少，但无明显肺实质病变。体检发现呼吸活动度大，第二心音亢进，有收缩期杂音。

鉴别诊断要除外红细胞增多症、低血糖引起的一过性心肌缺血及发绀型先天性心脏病。右侧桡动脉的血氧水平高于膈肌以下部位提示动脉导管处存在右向左分流。多普勒超声心动图检查至关重要，可以除外器质性心脏病，尤其是完全型肺静脉异位引流。初步治疗方法有提高吸入氧浓

度、纠正由过度通气引起的酸中毒，必要时注射碳酸氢钠。降低二氧化碳分压有助于降低肺血管阻力，从而减少右向左分流。吸入一氧化氮降低肺血管阻力是很有效的辅助治疗方法。许多重症患者使用体外膜肺支持疗法很有用。相似的血流动力学变化还可见于患有肺实质病变的新生儿。

三、先天性心脏病的并发症

先天性心脏病并发症见表 73-2。

表 73-2 儿童先天性心脏病并发症

充血性心力衰竭	生长发育迟缓
低氧血症	肺血管疾病

(一)充血性心力衰竭

心力衰竭是先天性心脏病的致命性并发症，在患有严重畸形且 1 岁以内需要做心导管或外科治疗的患儿中，心力衰竭发生率高达 80%以上。通常在 6 个月以内发病；1 岁以后如果没有感染性心内膜炎、肺炎或贫血，则极少发生。

出生后 12～18h 发生的心力衰竭多由于与肺血流量无关的压力或容量负荷过重，如重度瓣膜反流、体动静脉瘘。心肌炎、先天性完全型心脏阻滞或室上性心动过速在出生时即引起心力衰竭的情况少见。在这个年龄组其他原因有：原发性心肌病、重症红细胞增多症、贫血、新生儿窒息引起的心肌收缩力损伤、低血钙、低血糖、败血症等。随后 1 周内出现严重心力衰竭的足月儿大多数患有严重主动脉梗阻性畸形，在动脉导管收缩或闭塞时立即表现出来。例如主动脉瓣闭锁、主动脉缩窄、主动脉弓离断、重症主动脉瓣狭窄。出生后第 2 周心力衰竭的常见原因仍是主动脉瓣闭锁、主动脉缩窄，但左心室容量负荷增加的畸形也开始表现出来，如 VSD、伴 VSD 的大动脉转位、共同动脉干。这是因为随着肺血管阻力的下降，左向右分流增加。据统计，VSD 引起的心力衰竭最常见，其他原因依次为大动脉转位、主动脉缩窄、完全型房室通道、PDA。

充血性心力衰竭最常见的症状是喂养时伴有呼噜声的呼吸过速，呼吸急促或停止。安静时出现鼻扇、肋间肌收缩，每分钟呼吸次数持续在 60 次以上，甚至 90～100 次。由于摄食少且呼吸动作消耗大而导致体重不增。皮肤湿冷，脉搏细速，肝脏增大，还可有奔马律。肺部出现啰音时要注意与肺炎或细支气管炎相鉴别；很多婴儿患肺炎后易发生心力衰竭。眼周及手背足背为水肿的好发部位。胸部 X 线平片可明确心脏扩大。有些畸形杂音不明显，如主动脉缩窄、完全型肺静脉异位引流，经常是因为患儿出现呼吸困难数周或生长差而就诊，胸部 X 线平片检查肺部疾患时发现心脏扩大。

早产儿存在大小适中的体-肺分流交通口(常常是 PDA)时，心力衰竭经常伴随呼吸衰竭发生。

所有心力衰竭的婴儿均应住院治疗。头侧抬高 30°，吸入湿化氧气可以缓解呼吸急促和体循环低氧状况，监测脉搏血氧饱和度。新生儿，特别是早产儿应检查动脉血氧饱和度，以避免发生晶状体后纤维增生。对严重心力衰竭的患儿要停止经口喂养，以避免误吸，同时要严格限制静脉入量在每日基础需要量水平，至少在第一个 24h 内这样做是必要的。积极纠正贫血、酸中毒、心脏扩大、低血糖、低血钙；监测血清钠、钾、血尿素氮、肌酐水平。可以适当放宽抗生素的使用指征。

治疗婴儿和儿童的心力衰竭推荐使用地高辛，尤其在左心室收缩功能减低时，因为口服吸收好、起效快、清除较快、服用方便。推荐使用剂量如下[单位为 μg/(kg·d)]：早产儿，5；新生儿，10；4～24 个月，15；大孩子，10；青春期患者，5。每日分 2 次服用，即每 12h 1 次。全部洋地黄化的剂量是每日维持量的 4 倍。非胃肠道洋地黄化剂量和维持量是口服剂量的 75%。首次给全部剂量的一半，以后在 4、8h 或 12h 分 2 次各给 1/4，时机取决于希望洋地黄化的速度。重症患儿循环差、口服吸收效果不确定，建议使用静脉给药。肾脏功能损伤时会产生洋地黄蓄积和中毒，应相应调整初始量和维持量。洋地黄中毒常发生于治疗的第 1 周。如患儿出现食欲缺乏、恶心、呕吐、房性或室性异常搏动或房室传导阻滞，应停药查地高辛血清浓度。<6 个月的婴儿浓度在 3.0ng/ml 以上、年长儿在 2.0ng/ml 以上时可能发生中毒。如果需要持续地高辛治疗，在患儿体重增长时应注意调整剂量。

呋塞米是治疗急性心力衰竭很有效的利尿药，

静脉用药剂量是1.0～2.0mg/kg，口服剂量1.5～2.0mg/kg，严重心力衰竭时如首次给药45min后效果不满意，可增加1.0mg/kg再次给药。长期口服给药剂量1.5～2.0mg/kg，每日1～2次。氯噻嗪作用强度稍差，但药效持久，每日剂量20～50mg/kg。使用这些利尿药可能导致低血钾、低血氯，所以应该每日口服补充氯化钾1.0～1.5mmol/kg，并依据血清学化验结果调整。螺内酯是一种醛固酮拮抗药，能够有效地补充利尿药的作用，并对抗上述低血钾的发生，每日剂量为2～3mg/kg，分2次口服。每日2～3mg/kg的螺内酯加上1 mg/kg的呋塞米用于轻、中度心力衰竭的长期利尿治疗是很好的组合，通常无需补钾药物。

急诊室经常需要立即使用正性肌力药物，常经静脉持续泵入拟交感神经胺类药物。以0.1μg/(kg·min)的剂量泵入异丙肾上腺素可产生强有力的正性肌力作用，但心动过速、外周血管扩张、肾脏灌注减少等副作用限制了其应用。肾上腺素0.1～1.0μg/(kg·min)或多巴胺、多巴酚丁胺5～15μg/(kg·min)作用明确，且多巴胺可以增加肾脏血流量。应持续监测体动脉血压、尿量、心电图(ECG)。扩血管药物如硝普钠，对无大量左向右分流的严重心力衰竭患儿很有效，初始剂量不应高于0.5μg/(kg·min)，但可逐步增加以达到最佳效果，最大剂量4.0μg/(kg·min)，要密切监测动脉血压，以免发生低血压。口服血管紧张素转换酶抑制药在有些患儿有效，剂量如下：卡托普利新生儿由每次0.1mg/kg开始，可增加至0.4mg/kg，大孩子0.3～0.6mg/kg，每日1～4次；依那普利每日0.16～0.25mg/kg，分2次给药；赖诺普利每日0.16～0.25mg/kg，1次给药。此类药物的副作用是低血压和(或)高血钾。

呼吸机机械辅助呼吸是进行性呼吸衰竭患儿的有效治疗措施。使用容量控制及呼气末正压模式，可以提高进一步治疗(心导管和外科手术)的安全性。

新生儿由于动脉导管收缩或关闭引起左心射血梗阻而导致心力衰竭时，静脉输入前列腺素E_1(PGE_1)可以使导管再次开放，起到非常显著的救命效果，其使用剂量0.1μg/(kg·min)。

最后要强调的是，在内科治疗效果不满意或仅是暂时好转时，应立即手术治疗以控制心力衰竭。有这样一个规律，心力衰竭发生越早，需要外科手术的可能性越大。

(二)低氧血症

低氧血症的后果见表73-3。发绀是指还原血红蛋白30～50g/L(3～5g/dl)以上时，皮肤呈蓝色，常常是婴儿患有先天性心脏病的第一个征象，也可以是肺、中枢神经系统及代谢性疾病或高铁血红蛋白血症的早期征象。通常立即做超声心动图检查，鉴别是心源性还是非心源性发绀，PGE_1的使用加上早期外科手术干预可以有效地提高生存率，因而超声心动图检查至关重要。

表73-3　低氧血症的后果

发绀	运动耐力差
杵状指(趾)	缺氧发作
红细胞增多症	脑脓肿
蹲坐	脑血管意外

先天性心脏病缺氧引起发绀的原因是心力衰竭时肺水肿导致肺静脉氧饱和度下降和(或)心内右向左分流。吸氧可以有效地改善心力衰竭或伴肺内分流的肺部疾病引起的发绀，但对发绀型心内畸形效果差。许多小婴儿有轻度贫血[血红蛋白浓度104～120g/L(10.4～12g/dl)]，发绀可以不太明显。

大孩子发绀持续数月后，远端指(趾)尖充血，最终毛细血管网扩张导致杵状指(趾)形成，指(趾)甲和指(趾)间的正常角度消失。同样，由于长期缺氧，红细胞增生以提高血液携氧能力(红细胞增多症)。在任意血氧饱和度，血红蛋白浓度升高都会导致还原血红蛋白升高，由此发绀加重。

中枢神经系统并发症有脑血管意外和脑脓肿。细菌由口腔进入静脉，再通过动脉系统右向左分流进入颅内，其发生率似与动脉血氧饱和度直接相关，常见于大孩子和青少年。

脑血管意外与缺氧有直接关系，常见于2岁以下伴贫血的患儿。也与红细胞增多症引起的血液淤滞及微血栓形成有关，常见于大孩子或成人。缺铁时红细胞硬度增加，即使中等程度的红细胞增多症(血细胞比容0.55～0.60)也会引起明显的血液淤滞，红细胞比容高于0.65时容易发生脑

血管意外。因此应将血红蛋白保持在一个恰当的水平，以较好地维持血流动力学和氧气运输。其他系统也可能受到缺氧或红细胞增多症的影响，较大的青少年血红蛋白分解增多可以引起高尿酸血症和继发性痛风。

红细胞增多症常伴有出凝血异常，血细胞比容＞0.60的病人，凝血因子通常有异常。血小板计数在一些病人开始升高，随缺氧情况持续及恶化而出现下降，有证据表明，发绀型先天性心脏病患儿血小板生存时间缩短。评价血凝状态的实验室检查中，要注意校正血浆容量减少和血样中抗凝剂的用量。发绀型先天性心脏病成人患者的血液治疗需要专科的经验和知识。

发绀引起的许多并发症是可以避免的，但棘手的问题是它对智力的影响，研究表明发绀和非发绀的患儿智力发育有显著差异。

（三）生长发育迟缓

严重心脏畸形的患儿常有生长发育迟缓，身高和体重接近或低于第三间区，或体重低于相应身高平均体重的20%。

生长发育迟缓在明显发绀和大量左向右分流导致心力衰竭的患儿最严重，心力衰竭对体重的影响较对身高的影响明显。骨龄可以反映骨骼发育迟缓，通常伴随身高、体重的发育迟缓，在发绀患儿与缺氧严重程度相关。

其他影响生长发育的因素有热量摄入不足、呼吸困难、反复感染、情绪障碍、吸收差、高代谢状态等。出生后第1年有严重心脏问题的婴儿往往出生体重低于正常、胎儿生长受限、心外畸形严重。另外，还有些患儿同时患有影响生长发育的某些综合征，如风疹、Noonan、Turner、Down综合征。先天性心脏病引起的生长发育迟缓往往对外科根治或姑息手术反应良好，可有效地得到改善甚至恢复到正常。

虽然生长发育迟缓不是手术的指征，但应该得到足够的重视，如无其他方法可使之改善，则可以提示心脏病变严重。总的来说，手术越成功，生长发育迟缓程度会越小，对生理、心理及智力的影响越小。

（四）肺动脉高压与肺血管梗阻性疾病

肺动脉高压（pulmonary arterial hypertension，PAH）和肺血管梗阻性疾病（pulmonary vasular obstuctive disease，PVOD）是先天性心脏病的严重并发症。PAH通常是由于体动脉压通过较大的交通口直接影响到右室和肺动脉，亦有时因为肺静脉或以上水平的左心血液回流受阻引起。PVOD指肌性小动脉和肺内动脉的器质性和进行性病变，导致肺血管床从动脉向静脉输血的功能逐渐减小并最终丧失，但不伴有近端肺动脉压的升高。

婴儿刚出生时肺血管阻力（R_p）可高达8～10Wood单位，出生后1周内迅速下降。Wood单位用于表示血流通过体循环或肺循环的阻力大小，计算方法：体循环或肺循环平均压差（单位mmHg）除以血流量指数（升/分钟×平方米）[L/(min·m^2)。婴儿6～8周时肺血管阻力下降至正常成人水平（1～3Wood单位），这一变化伴随着小动脉至大的肌性肺动脉的逐渐扩张，并在随后的数周和数月内形成肌性血管壁变薄，原有的动脉继续生长并有新的动脉和细小动脉生成，新生成的血管占大孩子和成人肺小动脉和肺泡动脉血管的90%。

肺动脉压升高影响肺血管床的正常发育成熟，使足月新生儿的肺小动脉中层内厚的肌性组织持续存在，平滑肌与年龄不相符地长入更小的动脉和外周动脉，延缓原有的及新生肺泡动脉生长。

当有大量体肺分流时，肺动脉压维持或接近主动脉的高压水平，肺动脉肌性组织质量和阻力下降的速度和幅度较正常婴儿减小，然而下降幅度往往引起肺血增多，足以导致在1个月时出现充血性心力衰竭。肺泡缺氧的婴儿例外，肺血管中层肌性组织退化程度小、肺阻力下降幅度小。正是由于这一原因，高原地区大VSD婴儿充血性心力衰竭发生率低。这种情况还见于Down综合征患儿，大VSD/房室通道伴通气不良或上呼吸道梗阻。也有的婴儿虽然有大量体-肺分流，但肺血管阻力居高不下，没有明显的缺氧、贫血及充血性心力衰竭，但这种情况很少见。与之相反，早产儿中层肌性组织不发达，因而肺血管阻力下降较正常快。

慢性PAH、血流量增加或二者共同作用，使肺小动脉和肺内动脉产生一系列特征性的组织学变化。Heath、Edwards（下述Ⅰ～Ⅵ分级）（图73-4，插图97）及Rabinovitch（下述A～C分级）先后

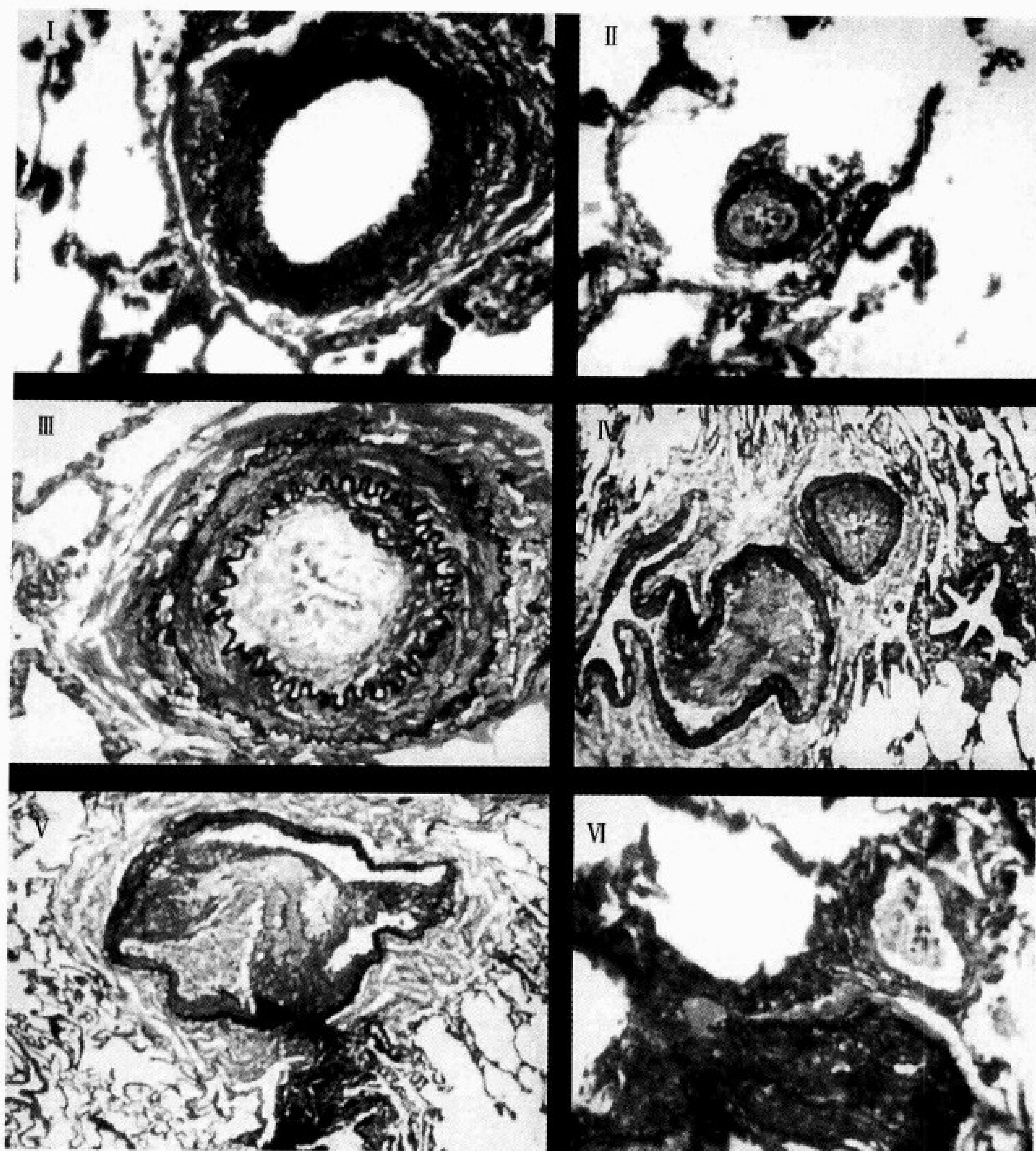


图 73-4 （插图 97）Health 及 Edwarels 分级的肺血管改变

对此做了深入研究。

- Ⅰ级：中膜增厚
- Ⅱ级：中心性或偏心性细胞内膜增生
- Ⅲ级：一定程度的内膜非细胞性纤维化，肺小动脉和肺内动脉梗阻
- Ⅳ级：远端肌性动脉进行性、普遍呈网状扩张，由增生的内膜组织形成复杂的异常血管网，常常在扩张的薄壁囊腔内有血栓形成
- Ⅴ级：血管网中层变薄、纤维化
- Ⅵ级：中层坏死性动脉炎
- A 级：肌肉组织长入正常非肌性外周动脉，伴或不伴中层增厚（与正常肌性动脉相比，小于正常 1.5 倍）
- B 级：肌肉组织增生引起中层增厚（轻度：正常肌性动脉的 1.5～2 倍；重度：>2 倍）
- C 级：B 级重度伴肺泡周围动脉数目减少（正常的一半及以上为轻度；少于正常的一半为重度）
- A 级和 B 级相当于 Heath-Edwards 版Ⅰ级，可见于大量左向右分流伴（B）或不伴（A）肺动脉压升高。C 级改变有时可见于Ⅰ、Ⅱ级，肯定发生于Ⅲ级，这种改变提示即使外科手术完全矫治体肺分流，肺血管的压力和阻力也已不能恢复到正常范围。

心导管检查获得的肺血管阻力资料仍是目前

广泛使用的评价肺血管床状况的方法。要避免在过度镇静引起缺氧、肺不张及肺炎时行导管检查，如检查过程中肺血管阻力升高，可尝试吸入纯氧、肺动脉内注射前列环素及吸入一氧化氮。

$R_p \leqslant 3$Wood单位为正常，还可用肺血管阻力与体循环血管阻力比值表示(R_p/R_s)，正常<0.2∶1。

随着肺血管阻力的增加，肺血流量逐渐下降，最终外科手术修补缺损也仅减少很少的肺血流量，肺动脉压下降很小，对引起血管病变进展的因素无明显影响。通常在这种状况下就不予手术治疗，因为修补缺损的益处很小甚至没有，反而可能关闭了持续增加的肺血管阻力的"泄洪"途径。通用的诊断标准是：Rp/Rs 比值 0.7∶1 或 R_p11Wood单位，伴肺/体循环血量比值1.5∶1。这样未经手术治疗的病人称为Eisenmenger综合征，其 $R_p \geqslant R_s$，在静息或运动时有某种程度的右向左分流，有些病人可生存数十年，正常工作，症状轻微，活动基本不受限制。

临床需要对PVOD不太严重的患者作出是否手术的判断。计算所得阻力越高，肺血管结构(由肺活检或定量的肺动脉楔形造影判断)改变越重；阻力升高程度或结构改变分级相同时，患者年龄越大，手术预后越差。

阻止PVOD的发生需要发现高危病人，例如所有由左向右分流伴肺动脉收缩压高于主动脉收缩压一半的病人及没有明显肺动脉狭窄的大动脉转位病人，应在1岁以内手术矫治或行肺动脉环扎术。

(五)外科矫治术后的远期问题

随着先天性心脏病外科治疗的进展，许多病人存活到成人阶段，在此讨论儿童期接受过心脏手术的病人在成人阶段可能遇到的远期问题(见第74章)，即手术的残余异常、后遗症、并发症。残余异常指原发畸形的一部分第一次手术有意识地未予处理，如ASD患者的二尖瓣脱垂。有些后遗症无法避免，如肺动脉瓣成形后的反流。意外的手术并发症，如完全性心脏阻滞。PDA结扎术似乎是惟一没有远期问题的外科手术。

许多病人心脏手术后仍有杂音，要明确判断杂音的来源、评价其导致的血流动力学异常是否严重，超声心动图检查非常重要。除了无残余分流的PDA、ASD、VSD修补术，其他心脏术后的病人仍有患心内膜炎的危险，尤其是应用了人工瓣膜者。

常见的心脏畸形各有各的特殊问题，ASD、VSD和房室通道修补术后可能有残余分流，但通常很小，没有血流动力学意义。房室通道可能有明显的房室瓣反流。主动脉缩窄矫治术后可能会出现再狭窄及原发性高血压。肺动脉瓣狭窄术后常残余轻度狭窄及反流，但往往耐受较好且很少进一步加重。主动脉瓣狭窄手术后自然病程不佳，初次手术为避免明显的反流，往往会遗留明显的狭窄，且会进一步加重，因此对这类病人要密切随访。

病人很少在成人期还有发绀，因为这类畸形多已手术矫治。只有畸形复杂无法修复或肺血管病变的病人仍有发绀表现，对他们而言特殊问题是随后的社会心理学问题(就业、保险、学习能力丧失)和妊娠困难。发绀病人术后往往有后遗症和并发症，常有一定程度的运动耐力差。

心律失常较常见。做过室间隔修补的病人，尤其是法洛四联症，远期出现的完全性心脏阻滞或严重室性心律失常可导致猝死，手术中出现过一过性完全心脏阻滞及术后出现右束支伴左前分支不全阻滞的病人风险最大。大动脉转位有过心房大范围手术操作的病人也常发生心律失常，以病态窦房结综合征最常见，伴有快慢心律失常及心房扑动，猝死发生率极高。对接受过复杂手术的病人监测24h动态心电图(见第33章)、负荷试验(见第14章)、心内电生理学的研究非常重要。Fontan手术后心房扩大导致心房扑动和(或)颤动的通常治疗有挑战性。

可能存在的问题还有严重心室功能异常、静脉回流梗阻。心房水平转流虽然在生理上矫治了大动脉转位，但右心室仍在维持体循环，并且可能出现肺静脉和(或)体静脉梗阻。心房肺动脉连接矫治三尖瓣闭锁和各种类型单心室手术的问题是解剖异常的心室在维持体循环，右心房成为"肺动脉心室"，右心房压升高必然引起体静脉压升高，可能出现诸如蛋白丢失性肠下垂等问题。

最后，有些手术使用了人工材料，这些材料不能随孩子的成长而变大，因而远期的稳定性是很严重的问题。带瓣或不带瓣的管道会发生蜕变、钙化，生物瓣在30～35岁会加速纤维化、钙化。

但尽管有这些问题，大多数先天性心脏病修复术后的病人在成人阶段没有明显症状，可以维持积极有意义的生活。

四、体肺循环间的心内交通（通常不伴发绀）

（一）室间隔缺损

1. 病理学　室间隔缺损（VSD）是最常见的先天性心脏畸形，可以单发或作为复杂畸形的一部分。80%位于膜周部，但可能向流入道、小梁化部或流出道延伸；5%～7%位于漏斗部或双动脉下；流入道VSD中有5%～8%位于三尖瓣隔叶下方房室通道；肌部缺损可以位于肌部室间隔的流入道、小梁化部或流出道区域（图73-5），常为多发。

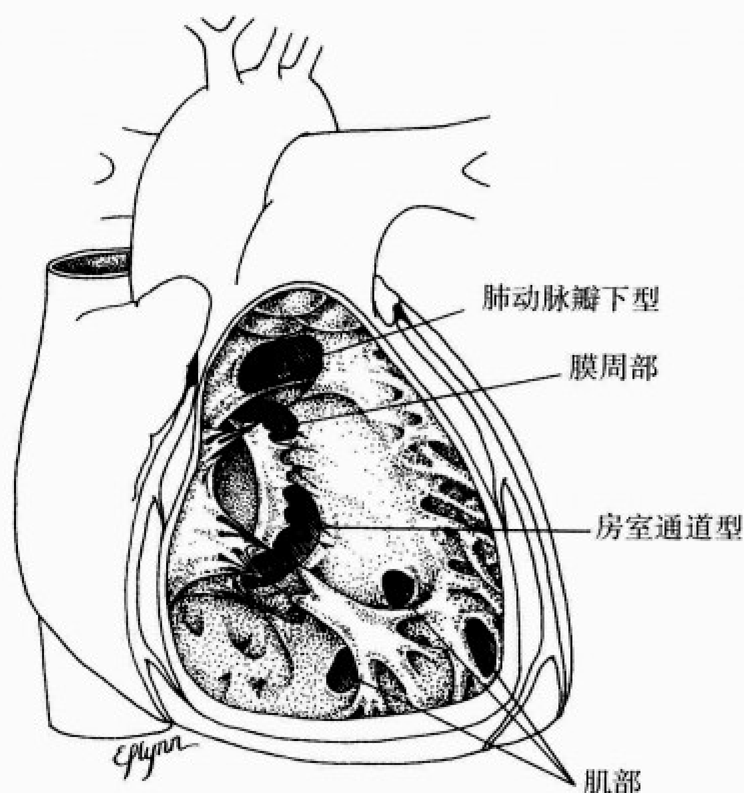


图73-5　从右心室观察VSD的不同类型

(From Fyler DC ed. Nadas' Pediatric Cardiology. Philadelphian: Hanley & Belfus, 1992)

活产儿VSD发生率为2‰，学龄儿童占1‰，1/4的复杂先天性心脏病合并VSD（见表73-1）。男女发病相近。

VSD可以单发，也可与其他畸形伴发，以下畸形多合并VSD（降序排列）：主动脉缩窄、多部位分流（ASD、PDA）、心内梗阻性畸形（肺动脉瓣下狭窄、主动脉瓣下狭窄、二尖瓣狭窄、右心室异常肌束）、房室瓣发育不良。

2. 病理生理学　VSD的作用及后果取决于其大小和肺血管阻力情况。小缺损对分流有限制性作用，右心室或肺动脉压无明显升高，左向右分流很小，以至于只有彩色Doppler血流显像或选择性左心室造影才能发现。这样的缺损不明显增加心脏负荷，但病人有患心内膜炎的危险。缺损中等大小时左、右心室间仍可以维持相当的收缩压差，但左向右分流量较大，左心房压升高、左心房扩张、左心室容量负荷过重，肺血管发生改变不常见但已有可能。

缺损的有效面积接近或大于主动脉瓣瓣口面积时，对两个心室间、主动脉与肺动脉间的血流和压力无任何限制作用，两个血管床间相对的阻力差决定了两个心室间的分流方向。出生时肺血管阻力高，即使存在很大的VSD，也没有明显左向右分流，出生后1周内肺血管阻力下降，分流逐渐增加，通过缺损进入肺动脉、回到左心房左心室，导致左心室舒张末压和左心房压升高、肺淤血及左心室功能衰竭。

（1）病史：单发限制性小缺损的婴儿或儿童无症状，不影响肺动脉阻力和压力的迅速下降，因而在出生后24～36h可听到小缺损的杂音。海平面出生的大VSD足月患儿往往在出生后3～12周临床情况恶化，早产儿由于肺血管发育差，肺动脉压下降更快，所以早在1～4周出现症状，呼吸急促伴呼噜声、易疲劳、体重增长缓慢、多汗。

（2）体检：小缺损患儿一般情况好。中等缺损时低位胸骨左缘常有震颤。如缺损不大、肺动脉压力正常，第二心音则不增强。杂音位于低位胸骨左缘，多为全收缩期，局限于收缩早中期时多提示为肌部缺损。

缺损大、左向右分流量多、肺动脉高压PAH的婴儿表现躁动、易激惹、体重低，可伴有中度呼吸困难，触诊左、右室收缩均增强，低位胸骨左缘常有震颤，第二心音窄分裂，肺动脉瓣成分增强。心尖部第三心音奔马律。特征性杂音为低位胸骨左缘全收缩期杂音伴心尖部2～3级舒张中期隆隆样杂音，后者提示肺/体血流量比值（Q_p/Q_s）为2∶1或更大。右肋缘下可触及肿大的肝脏下缘。心力衰竭严重时可听到肺部啰音。

随时间推移，可能出现左向右分流减少的征象：呼吸困难改善、心前区搏动增强改善、心尖部

隆隆样杂音消失，体重增加。这可能是缺损减小或肺动脉瓣下狭窄形成的结果，但更糟糕的情况是进展为PVOD伴持续严重的PAH。肺动脉瓣下狭窄形成后收缩期杂音趋向于向胸骨左缘较高位置传导，第二心音宽分裂，增强的肺动脉瓣成分减低。出现PVOD后收缩期杂音特点为强度和持续时间减少，第二心音分裂更窄，肺动脉瓣成分进一步增强。

由左向右分流先天性心脏病所致肺血管严重病变(即Eisenmenger综合征)的患者为临床情况相对较好的大孩子、青少年或年轻人，多有轻度发绀，杵状指(趾)，颈动脉搏动a波明显，右心室搏动轻度增强，第二心音亢进、窄分裂甚至单一，可分辨肺动脉瓣成分。肺动脉收缩早期喷射音提示肺动脉扩张，往往没有收缩期杂音。大龄青少年和成人可有肺动脉瓣反流的舒张早期杂音和三尖瓣反流的全收缩期杂音。

(3)X线胸部平片：缺损小者心脏大小、形状和肺血几乎没有改变。缺损大时心脏可有中到重度扩大，肺动脉段突出，肺野外带肺血增多。不伴ASD时左心房扩大。随肺血管病变的进展心脏大小趋于正常，但中心肺动脉仍扩张，肺血减少，外周1/3肺野血管呈“残根”样改变。

(4)心电图：小缺损心电图表现为正常新生儿QRS波电轴从右向左偏转及右心室优势电压逐步下降。左心室电压正常，轻度增高反映左心室轻度容量负荷过重。大缺损者平均QRS电轴仍指向右侧，但右心室优势电压无下降趋势或下降轻微。左心室电压逐步增高，在出生后数周内表现双室肥厚波形。左、右心房扩大。当有肺血管病变或明显肺动脉狭窄时，平均QRS电轴仍指向右侧，右心室优势电压无下降趋势或轻微下降，但左心房、左心室肥厚征象减弱或消失。

(5)超声心动图：二维图像可以确定单发或复合畸形，多部位探查可以直接显示缺损。脉冲Doppler和彩色Doppler血流显像可以发现小的、多发的或肌部的等不易发现的缺损。明确缺损大小、位置及与主动脉、肺动脉、房室瓣的关系。在没有主动脉瓣狭窄时，用连续Doppler检测右心室收缩压(图73-6)，即用袖带血压减去心室间压差，在没有肺动脉狭窄时，以右心室收缩压估测肺动脉收缩压。有三尖瓣反流时，还可用右心室与右心房间压差估测右心室收缩压。

(6)心导管：单发VSD的婴儿很少需要导管检查。导管检查右心室血氧饱和度升高，提示室水平左向右分流。右心室和肺动脉压在小缺损时可正常，缺损大者可达到或接近体动脉压。左心房压可升高至1.3～2.0kPa(10～15mmHg)。

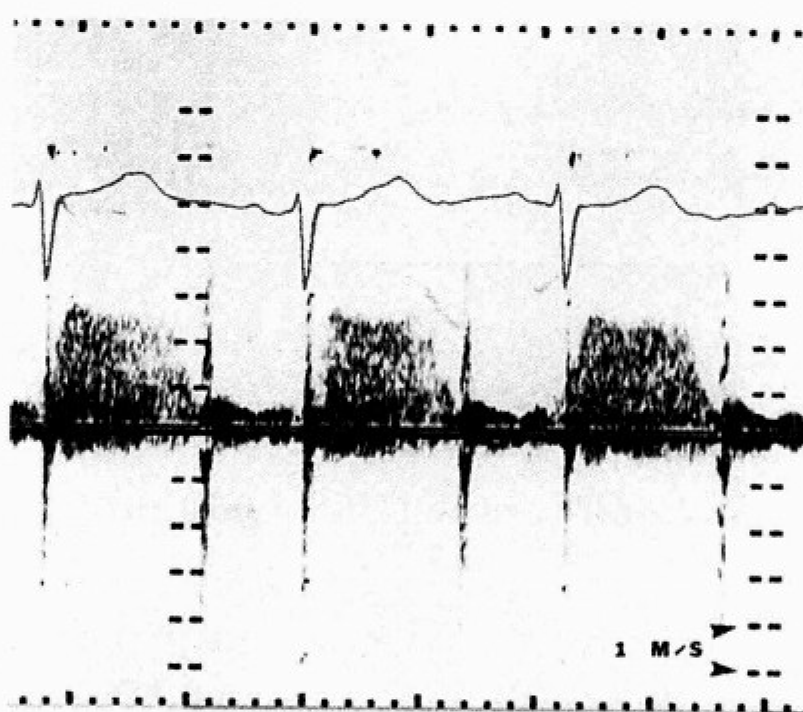


图73-6 在室间隔缺损患儿低位胸骨左缘获得连续Doppler频谱

为全收缩期湍流，跨隔峰值流速2.8m/s，提示左、右心室间收缩期瞬时压差为4.1kPa(31mmHg)

不同体位的选择性左心室造影可以显示大动脉、心室及缺损的相对位置关系，也可以明确缺损的精确位置、大小及数目(图73-7)。主动脉造影协助除外PDA或主动脉缩窄(尤其在超声心动图显示主动脉弓部不满意时)。

3. 自然病程与预后　大多数VSD较小，不会引起严重的临床问题。小缺损可以自然闭合，闭合率分别是：8个月时为25%、4岁时为50%、10岁时为75%。有近45%单发膜周部或肌部VSD在12～14个月时自然闭合。大缺损可能变小，但自然闭合的可能性小(3个月的婴儿大缺损自然闭合概率为60%，6个月时仍较大的缺损则仅有50%的闭合可能)。

充血性心力衰竭几乎是巨大VSD不可避免的并发症，80%有巨大VSD的婴儿在4个月内需住院治疗，其中11%可能面临死亡的危险。3%的患儿形成肺动脉瓣下狭窄并出现右向左分流。

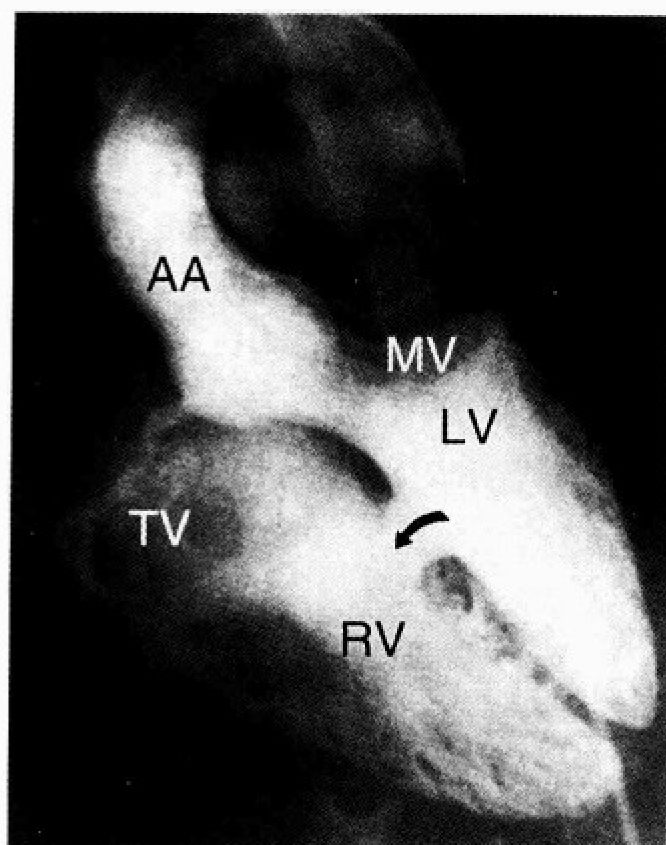


图 73-7　多发小梁部室间隔缺损

四腔位逆行左心室造影显示二尖瓣、三尖瓣及中部小梁区 VSD(箭头所示)，此体位未显示近心尖部前方的其他缺损。AA：升主动脉；LV：左心室；MV：二尖瓣；RV：右心室；TV：三尖瓣。摘自：Lock JE, Keane JF, Perry SB. Diagnostic and Interventional Catheterization in Congenital Heart Disease, 2d, ed. Boston：Kluwer, 2000

12 个月之内几乎没有严重的、不可逆的 PVOD 发生，以后则不然，婴幼儿 1 岁以上时肺动脉收缩压高于体动脉压的一半者有这种危险。一小部分巨大 VSD 婴儿 1 岁以内持续肺血管高阻力，免于心力衰竭困扰，其肺血管病变的发生往往无上述通常所见的临床征象。

在一项大群体的密切随访中，0.6%的患儿出现主动脉瓣右冠瓣或后瓣或所有瓣叶脱垂进入缺损内，导致主动脉瓣反流，以男孩多见，约 2∶1，多发生在缺损位于肺动脉瓣下者，与缺损大小无关。特征性的主动脉瓣舒张期杂音可以发生在 6 个月至 20 岁。反流进行性增加，有时非常迅速，使患感染性心内膜炎的可能性增加。

4%～10%的单发 VSD 患者在 30 岁之前需要内科治疗感染性心内膜炎，主动脉瓣反流的出现增加其发生的危险，手术修补伴或不伴主动脉瓣反流的 VSD 可使其发生减少一半。

4. *内科治疗*　内科治疗的理由是缺损常有减小和自然闭合的趋势，约 70%的小缺损可自然闭合，即使大缺损也可明显变小，如观察时间足够长，约 25%将无明显血流动力学意义。但是鉴于有可能发生严重并发症，应密切观察病情发展，经常做出新的决定，是继续内科治疗还是实施手术。

第一个需要做决定之处是 8～12 周缺损巨大的患儿。随出生后肺血管阻力下降后左向右分流明显增加，出现呼吸急促、喂养困难等充血性心力衰竭症状，需要地高辛、利尿药等药物治疗，但喂养往往仍很成问题。如无其他原因每日体重增长＜15g(正常 30g)，应予手术治疗。对临界状态的患儿要增加热量的供给，可以将常用公式的 20 卡/盎司(1kcal＝4.184kJ，1 盎司＝31.103g)增加至 32 卡/盎司。每日摄入少于 311.03～373.24g (10～12 盎司)时，热量不足，也是手术治疗的指征。

第二个需要做决定之处是 9～12 个月生长发育基本正常的孩子。非限制性及限制作用小的 VSD 引起肺动脉高压并最终导致不可逆的肺血管梗阻性病变，如 9～12 个月时有肺动脉高压，应予手术治疗以阻止这一缩短寿命的严重并发症的发生。如患儿杂音高调、第二心音肺动脉成分正常、ECG 无右心室肥厚、超声心动图显示跨隔压差大，则提示其肺动脉压正常。如果症状、体征和实验室检查不一致或有矛盾之处，应行心导管检查以明确肺动脉压正常、没有肺血管梗阻性病变的危险。

第三个需要做决定之处为 5～10 岁。虽然缺损未引起肺动脉高压和生长发育迟缓，但仍有明显左向右分流，使左心室容量负荷增加，增加显著的患儿可能最终在儿童期因心力衰竭行手术修补。但是尚无明确数据可以提示左心室容量负荷增加处于危险状态，有些中心将肺/体血流量比值(由心导管、核医学、超声心动图或磁共振成像检查测量)＞2∶1作为手术指征，也有的依据超声心动图提示的左心房左心室明显扩张的程度。少数医学中心因为很少有成人 VSD 患者出现晚期心力衰竭，而认为只要肺动脉压正常，就无需手术治疗。

不幸的是并非所有巨大缺损的患者在 1～2 岁，也就是还有可能阻止肺血管床损伤前就诊。

如果严重 PAH 持续存在，会发生不可逆性肺血管病变，因而，所有 2 岁以上的患者，如肺动脉收缩压大于体动脉压的一半，或平均肺动脉压＞3.3kPa(25mmHg)，或 R_p/R_s 比值＞0.3∶1，均应立即手术。肺血管病变严重到一定程度后，手术死亡的风险大大增加，并且术后数月乃至数年肺血管病变进一步发展，死亡率亦升高，这些危险性多于手术可能带来的益处。目前的手术指征是：R_p＜10Wood 单位，或 R_p/R_s 比值为 0.7∶1，且 Q_p/Q_s 仍达 1.5∶1。成人手术肺血管阻力高限为 10Wood 单位。6 个月时被诊断小 VSD 的患儿应每 1～2 年随访，使家人安心，并强调注意感染性心内膜炎的发生，报告缺损的变小或闭合、发现主动脉瓣脱垂的最初征兆。

Eisenmenger 综合征患者由于动脉缺氧耐力下降，有些出现右心衰竭。可能的并发症还有晕厥、咯血、脑脓肿、高尿素血症、充血性心力衰竭。妊娠会导致母亲 30%～60%的死亡率，禁止口服避孕药使用。严重红细胞增多症(＞68%)患者在放血术后可有一过性症状缓解。患者难以耐受高海拔旅游或居住，乘坐飞机应有吸入氧气供应。最近有研究报道 VSD 相关的 Eisenmenger 患者平均死亡年龄 43 岁，主要死亡原因是心力衰竭。

生育一个先天性心脏病患儿后，以后再生出的孩子患有同类畸形的危险为 1%～2%。VSD 患者生育同样畸形患儿的风险增加 3%。缺损小、肺动脉压正常的妊娠不增加母亲和婴儿的危险，但应注意预防感染性心内膜炎。

5. 外科治疗　肺动脉环扎术曾经在治疗充血性心力衰竭患儿、限制肺血增多和压力升高、预防 PVOD 上起到了重要作用，但现在已很少使用，因为婴儿 VSD 修补术已非常成功。肺动脉环扎术的并发症有肺动脉和(或)肺动脉瓣变形、右心室进行性肥厚伴顺应性下降、主动脉瓣下左心室流出道狭窄。

VSD 修补术通常在中度低温体外循环心脏停跳下进行，5kg 以下的婴儿必要时应用深低温(18℃)停循环或低流量。膜周部缺损通过右心房及三尖瓣口显露，漏斗部缺损伴主动脉瓣脱垂时经右室横切口或纵切口修补。

注意不要损伤房室结和希氏束，前者在冠状静脉窦开口附近，后者在缺损后下缘、沿着室间隔左侧下方走行。术中经食管超声心动图可以发现明显的残余分流，或进一步明确需要手术矫治的畸形。

VSD 的外科治疗效果普遍很好。有经验的医学中心在患儿术后数月内出现 PVOD 前手术死亡率＜1%，肺血管阻力低的大孩子手术风险更小。2 岁前肺血管床对体肺分流消失反应非常好，可以预期术后正常的寿命和生活质量，患者术后 25 年生存率达 95%左右。毫无疑问，R_p＞7Wood 单位的患者死亡率升高。

多发肌部 VSD 的外科修补还存在一些问题，右心室肌小梁密集导致探查缺损难度大，由右心室心尖部切口显露是较好的新方法。最近 FDA 批准了在导管室使用封堵器闭合这类缺损，其他装置正在 2 期试验中。

1989 年 2 月到 1998 年 7 月，Boston 儿童医院完成了 148 例介入封堵术，没有导管相关的死亡及远期发病率。超声心动图检查提示 83%的缺损完全封闭或有非常小的残余分流。对多发肌部 VSD 的手术治疗与介入治疗的比较还需进一步的研究分析。

(二)房间隔缺损

1. 定义　ASD 指心房间在间隔部位直接交通，与卵圆孔未闭不同，尽管后者也可持续至成人阶段。

2. 病理学　ASD 通常较大，两心房间交通无限制。可根据解剖位置分型(图 73-8)。

3. 解剖类型

(1)隐静脉裂孔(卵圆窝型)(继发孔型)：缺损累及隐静脉裂孔，是最常见的类型(70%)(图 73-8 A、C)，缺损下边界与房室瓣间有右房间隔组织分隔。部分型肺静脉异位引流并不少见，有时伴一支或多支右侧肺静脉引流入右心房或其属支。可伴有二尖瓣脱垂。

(2)部分型房室通道缺损：房室间隔缺损位于隐静脉裂孔的下方，约占 ASD 的 20%，是共同房室通道复杂畸形的一部分，详见下述(图 73-8D)。

(3)静脉窦型：约占总数的 6%，上腔静脉(偶为下腔静脉)骑跨在房间隔断端上，似与两个心房均有连接。同样可有一支或多支右侧肺静脉引流入腔静脉或右心房与腔静脉连接处附近(图 73-8B)。

(4)冠状静脉窦型：此型罕见，缺损位于正常

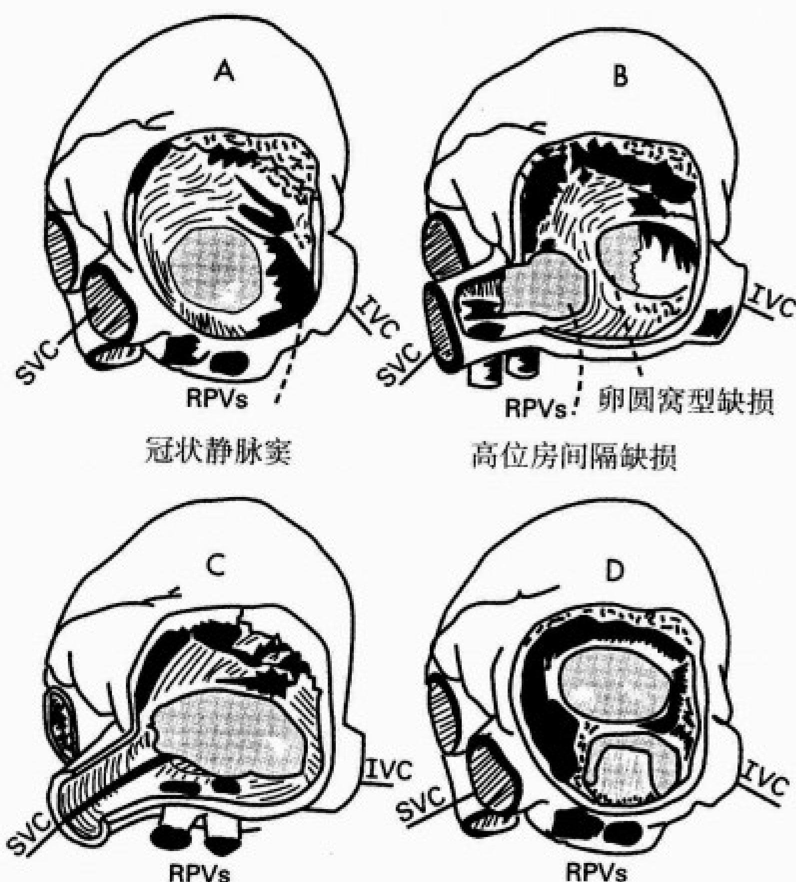


图 73-8 心房间交通的分型

A. 巨大继发孔房间隔缺损；B. 静脉窦型缺损，较高位置的房间隔缺损伴右上肺静脉异位引流至上腔静脉与右房连接处；C. 非常巨大继发孔房间隔缺损，后下方无残边；D. 部分型共同房室通道伴二尖瓣裂。SVC. 上腔静脉；RPVs. 右肺静脉；IVC. 下腔静脉。摘自：Lewis FJ, et al. Copyright 1957，American Medical Association

冠状静脉窦口部位，常为一组复杂畸形的一部分，其他还有冠状静脉窦缺如、左上腔静脉入左心房。

(5)各种类型的共同点：右心房、右心室扩大，肺动脉扩张，肺动脉高压多发生在 30 岁以后，最早的改变是肺内动脉近段细胞纤维化内膜增厚，由此肺动脉压升高，之后为肌性动脉中层增厚并呈丛网状损害。右心室壁肥厚，较大的肺动脉粥样硬化，出现囊状瘤及血栓形成、动脉瘤夹层及破裂(见上述肺动脉高压与肺血管梗阻性病变)。在终末阶段，肺血管床的改变很难与 VSD 所致 PVOD 相鉴别。

4. 病理生理学　血流通过缺损通常没有阻力，两侧心房间无明显压差。产生左向右分流是由于：①右心房系统较左侧易于扩张(图 73-9)；②三尖瓣比二尖瓣大；③右心室壁薄，在充盈压相同时可以接受比左心室更多的血量。新生儿及小婴儿右心室顺应性还没有些许改变，因而有大量左向右分流。这一分流很可能从出生后肺血管阻力下降时开始，右心室每搏量大，收缩末容积小，因而在舒张末可以接受更多的血液，肺动脉系统在出生后正常成熟，大多数患者许多年可以很好地耐受右心室和肺循环容量负荷的增加。出现肺血管病变和 PAH 后，左向右分流减少，很大程度上由于右心室壁增厚、顺应性下降引起。有的患者病情进一步发展，分流最终反转而出现动脉血氧饱和度下降和发绀。

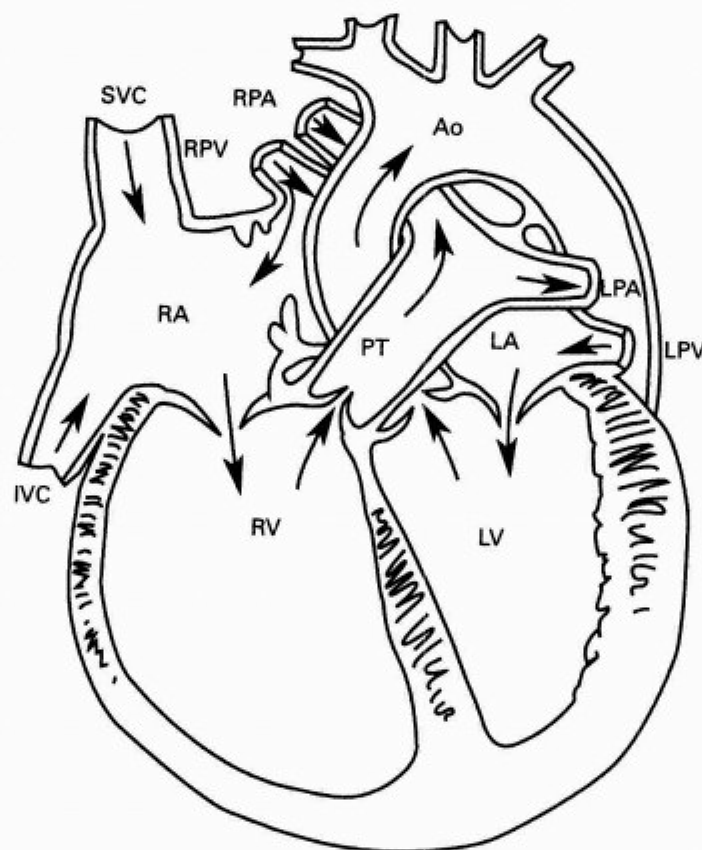


图 73-9 隐静脉裂孔型房间隔缺损伴左向右分流

SVC. 上腔静脉；IVC. 下腔静脉；RA. 右心房；RV. 右心室；PT. 主肺动脉干；RPA. 右肺动脉；LPA. 左肺动脉；RPV. 右肺静脉；LPV. 左肺静脉；LA. 左心房；LV. 左心室；AO. 主动脉。摘自：Edwards JE

5. 临床表现　ASD 约占生存 1 年以上先天性心脏病患儿的 6%。如除外二尖瓣脱垂、先天性主动脉瓣二叶畸形，ASD 是最常见的成人先天性心脏病。

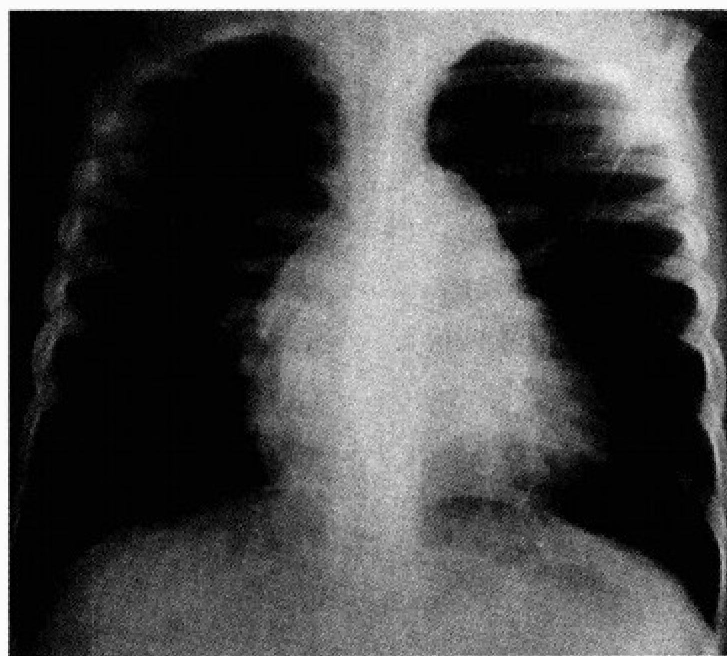
ASD 常见于女性，男/女比例为 1∶2，大多数病例表现为多因素遗传模式，家庭中单一患病患者的一级亲属危险性为 2.5%。但也有病例表现为常染色体显性遗传，如 Holt-Oram 综合征，单发 ASD 伴严重房室传导阻滞或上肢畸形。Ellis-

van Creveld综合征表现出孟德尔常染色体隐性遗传规律(见第72章)。

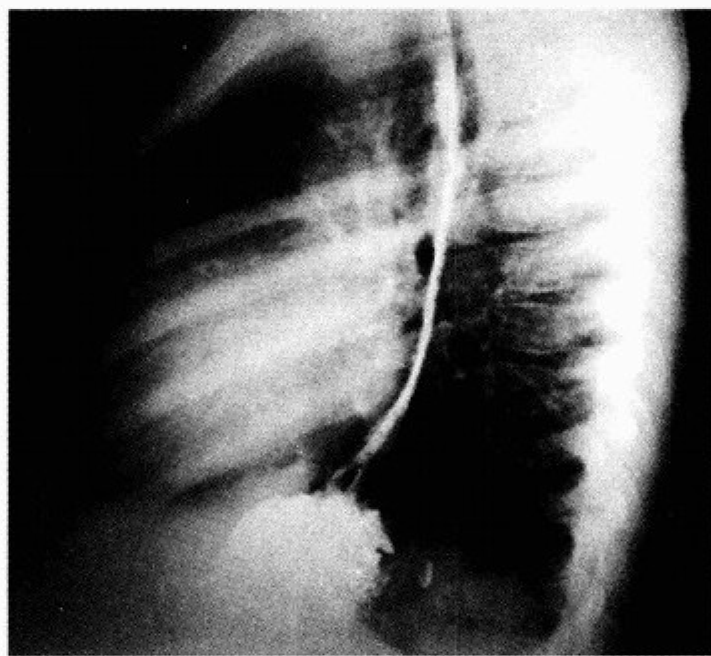
(1)病史:大部分孩子没有临床症状,或许有轻度的活动耐力减低,常有患者或父母称在外科手术后改善。20岁前后出现轻度的易疲劳、呼吸困难等症状,至少有3/4的病人在成人期出现明显症状。儿童期充血性心力衰竭很少见,但约有5%的患儿在1岁以内出现心力衰竭,40～50岁是发生心力衰竭的又一个高发阶段,通常还伴有心律失常。

(2)体检:患儿生长发育正常,但很多孩子体形瘦长。常见心前区饱满,可触及右心室收缩期抬举样搏动增强。颈静脉正常的a波优势消失,v波与a波相近。低位胸骨左缘第一心音轻度增强。特征性的第二心音固定宽分裂,不受呼吸或Valsalva动作的影响。第二心音肺动脉成分在无PAH时增强。随着肺动脉压和肺血管阻力升高,第二心音肺动脉成分增强,分裂间期变窄,但仍固定不受呼吸影响。高位胸骨左缘收缩中期2～3级杂音先逐渐增强再逐渐减弱,提示右心室每搏量增加,肺动脉瓣相对狭窄。低位胸骨左缘可闻及舒张早期中低调杂音,提示三尖瓣口血流量增大,见于分流量大者。发绀和杵状指(趾)提示右向左分流,此时常可闻及三尖瓣反流杂音。

(3)X线胸部平片:轻至中度心脏扩大,肺动脉及其分支扩张。食管吞钡侧位片显示无左心房压迹,可以此与其他水平左向右分流畸形相鉴别(图73-10)。



A



B

图73-10　4岁继发孔房间隔缺损患儿X线胸部平片,大量左向右分流,肺动脉压正常

A. 正位;B. 侧位。右心室扩大(见侧位)伴主肺动脉段突出及肺血增多,无左心房扩张

(4)心电图:特征性改变为右胸导联rsR波形,提示轻度右心室传导阻滞或右心室肥厚,但无诊断意义。60%的患者额面平均QRS电轴≥90°。原发孔ASD电轴左偏。静脉窦型ASD常有异常的左向p电轴。心房扑动和颤动仅见于成人。

(5)超声心动图:M型超声心动图显示右心扩大、容量负荷过重,室间隔矛盾运动。二维图像及彩色血流显像确定和显示缺损及其位置。肺静脉异位引流的探查稍有困难。经食管超声心动图能够提供清晰的图像,很好地弥补经胸图像的不足。最近发展的三维超声心动图可以提供清晰的ASD图像(图73-11)。

(6)心导管:右心房、右心室及肺动脉的血氧饱和度较上、下腔静脉明显升高。肺动脉及右心室压力正常和仅轻度升高。右心室流出道常有2.7kPa(20mmHg)的收缩期压差,多为继发于血流量的增加而非器质性狭窄。左、右心房压力基本一致,没有合并畸形时,平均压比正常升高少于0.4kPa(3mmHg)。

6. 自然病程与预后　继发孔缺损因无症状及明显的听诊异常发现,在1～2岁前易被漏诊。

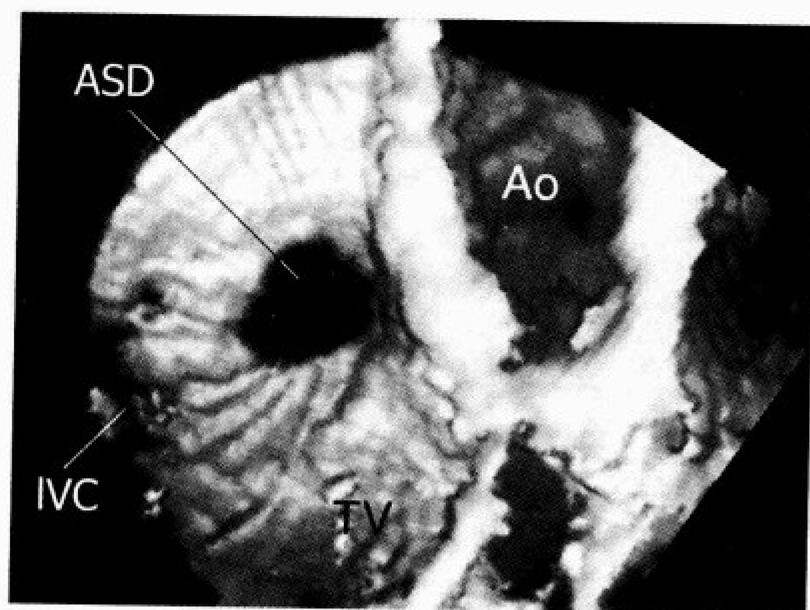


图 73-11 继发孔房间隔缺损(ASD)三维超声心动图

右房面观,显示缺损的大小、形状及与房间隔右房面的位置关系。Ao. 主动脉;TV. 三尖瓣;IVC. 下腔静脉。Courtesy of Dr. Gerry Marx

常常因柔和的收缩期杂音就医。患者 20 岁左右出现症状,40 岁时大多数人都有症状,有些可能很严重。肺血管病变伴肺动脉高压常于 20 岁时开始出现,约 15%的年轻人,尤其是女性可能进展很快,特别是在妊娠期间。每隔 10 年,心房颤动和扑动的发生率升高,与心力衰竭的发生密切相关。2 岁以上中大缺损无自然闭合的可能。未手术治疗的病人死亡原因多为心力衰竭,其他原因还有肺动脉血栓形成或栓塞、矛盾性栓塞、脑脓肿及感染。

7. *内科治疗* 心力衰竭的患儿给予抗心力衰竭治疗,当然这种情况很少见。如缺损为单发、症状持续,应立即予手术治疗。没有症状的患儿在入学前应行手术修补。无需限制体力活动。如体检、实验室、超声心动图检查诊断明确,手术前则无需导管检查。如超声提示缺损与右室容量负荷过重有关则应关闭缺损。伴有肺动脉高压者手术指征为:导管检查提示 $Q_p/Q_s>1.5$,且动脉血氧饱和度>92%,全肺阻力<15Wood 单位。在患者妊娠期或避孕药使用前应慎行关闭缺损治疗,因为术后 PVOD 有可能进展迅速。介入治疗大婴儿、儿童及成人的中心性继发孔 ASD 现已成为手术治疗的替代方法,并且在许多医学中心成为首选。感染性心内膜炎罕见,仅在合并二尖瓣病变时对可能的感染给予抗生素治疗。

8. *外科治疗* 经右心房侧壁切口显示房间隔缺损。继发孔(隐静脉裂孔)型缺损常常可以直接缝合,缺损较大或边缘纤细时使用补片修补,通常使用戊二醛处理的自体心包片。在关闭缺损前,沿上/下腔静脉后侧缘或从右心房内探查异位回流的肺静脉。缝合下腔静脉下缘时要注意勿将之隔入左心房,这在术后会引起缺氧。

高位 ASD 经常合并一支或多支肺静脉异位引流入上腔静脉,矫治方法是使用心包片或管形涤纶片,从异位的肺静脉开始修补向下至 ASD 处(图 73-12),这样肺静脉血经 ASD 进入左心房,有时需要用三角形心包片加宽上腔静脉与右心房连接处。入右心房的肺静脉在其开口右前方加补片隔入左心房。手术的危险性很小(<0.5%),几乎所有孩子均可在术后第 4 天出院。

有症状的成人 ASD 患者修补术后临床情况明显好转,但与小儿相比,手术死亡率高、术后恢复程度不确定。尽管如此,持续房水平分流有更高的发病率和死亡率,所有即使 R_p 高达 15Wood 单位时,仍应关闭 ASD。鉴于成人的发病率高而小儿手术危险性极低,ASD 均应在患者学龄前或青春期前关闭。

小儿 ASD 修补术后没有危及生命的并发症,但偶有一过性房性心律失常和心包切开综合征(表现为心包积液)。无并发症的 ASD 患者如在 20 岁之前得到关闭缺损治疗,寿命和生活质量同正常人。

(三)部分性肺静脉异位引流

1. *病理学* 部分性肺静脉异位引流指一支或多支,但不是所有肺静脉进入右心房或其静脉属支。常伴有 ASD,但亦有房间隔完整者。类型很多,常见如下四类:①右上和(或)中肺叶静脉入上腔静脉,常伴静脉窦型 ASD;②所有右侧肺静脉入右心房,常见于多脾综合征;③所有右侧肺静脉在膈肌上或下水平进入下腔静脉;④左上或所有肺静脉经垂直静脉入左头臂静脉。

右侧肺静脉入下腔静脉常合并完整房间隔,这种畸形可单发,但也可能是镰刀综合征的一部分,其他伴发畸形有右肺发育不良、气管畸形、降主动脉或腹主动脉的异常分支供血给右肺及右位心。

2. **临床表现** 曾有一组尸检资料显示,部分

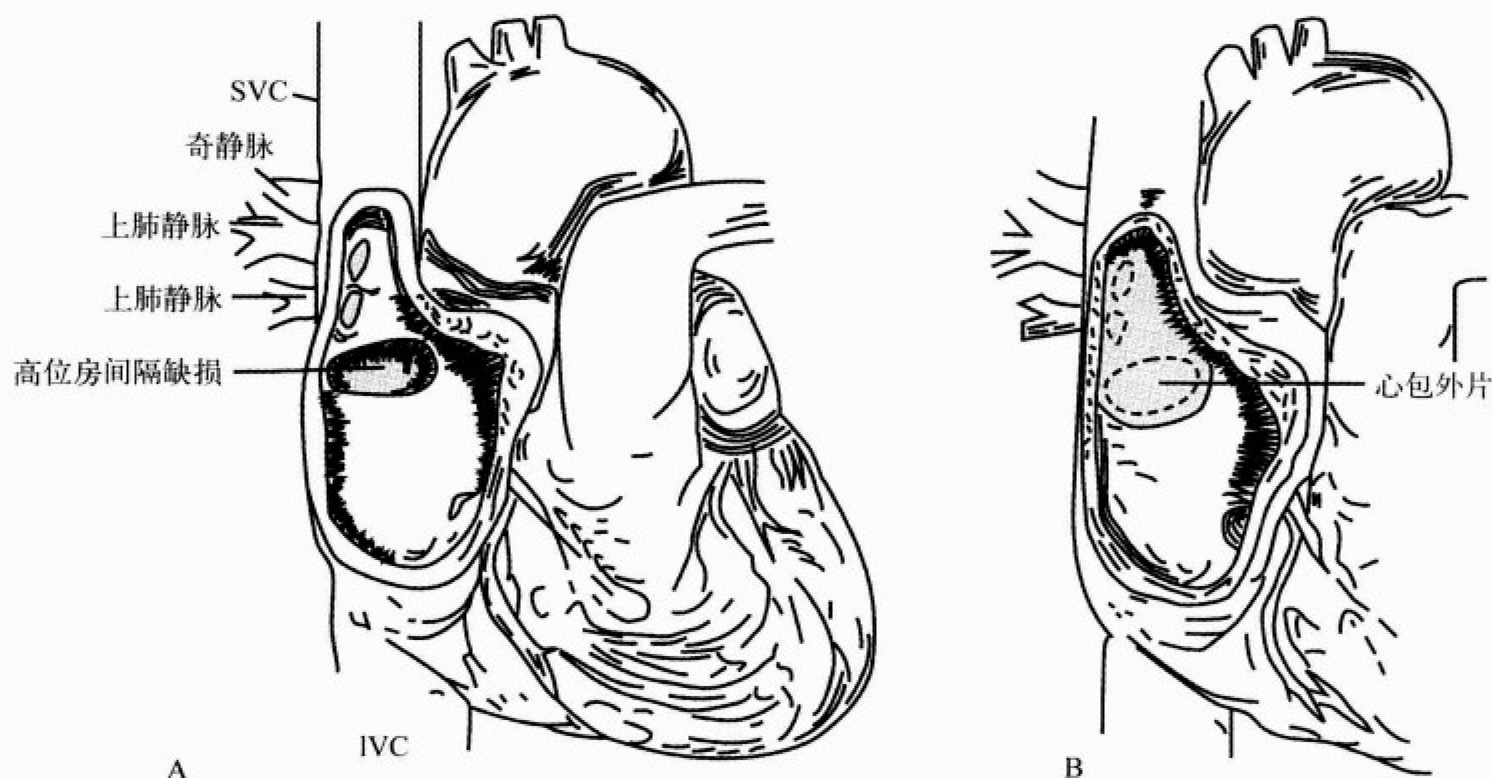


图 73-12 静脉窦型房间隔缺损及矫治

A. 静脉窦型房间隔缺损合并上肺静脉(SPV)异位引流至上腔静脉(SVC);B. 心包片分隔引导肺静脉血液经缺损进入左心房、上腔静脉血液入右心房。IVC. 下腔静脉。摘自:The Heart,1966

性肺静脉异位引流占所有 801 例的 0.6%,比临床资料高出很多,说明在患者生前有很多漏诊。发病无性别差异。15%的 ASD 患者合并该畸形,其中静脉窦型 ASD 可高达 85%。

(1)病史:合并 ASD 时,症状和临床表现与单发 ASD 无区别。无 ASD 的单支肺动脉异位引流只有 20%的肺血回流至右心,因而往往漏诊。一侧肺静脉或两支肺静脉受累时有 65%的肺血回流异常,临床表现与 ASD 类似。

(2)体检:房间隔完整时第二心音分裂受呼吸影响,其他体征与 ASD 相同。

(3)X 线胸部平片:1 支以上肺静脉受累时可见右心室扩大、肺动脉扩张、肺血增多。右侧肺静脉异常连接下腔静脉时可在右下肺野沿心脏右下缘形成镰刀状曲线。

(4)心电图:可正常(单支肺静脉受累)或表现右心室容量负荷过重征象,同 ASD。

(5)超声心动图:1 支以上肺静脉受累时可有右心室容量负荷过重表现。使用二维图像及彩色血流显像于剑下与高位胸骨右缘长轴切面未能探查到 ASD 时,应考虑右侧肺静脉异位引流,须多切面探查并辅以彩色血流显像。

(6)心导管:静脉导管可直接进入受累肺静脉。受累血管的选择性双向造影可以显示其引流位置。血氧检查往往不能监测到少中量的分流。由左、右肺动脉选择性指示剂稀释曲线可以分析出受累肺叶。选择性双向肺动脉分支造影能够显示受累血管的连接情况。

3. 自然病程与预后　伴 ASD 的肺静脉异位引流如未被发现,其自然病程与单发 ASD 相似。房间隔完整者,取决于分流量大小。但亦有罕见情况,不伴 ASD 单支肺动脉异位引流的病例发生 PVOD。

随时间推移,二尖瓣病变或左心室顺应性减退导致左心房压升高,这时会出现肺血再分配,因右心房顺应性好,血液趋于向受累肺叶流动。由此分流量中等、年轻时无症状的患者在成人期出现症状,甚至发生心力衰竭。

4. 内科治疗　分流量小的无症状患者无需治疗。有症状、肺血较多、充血性心力衰竭或 PAH 的患者应手术治疗。对房间隔完整者,术前要认真确定受累肺静脉的位置。未经手术治疗的患者要长期随访,密切注意肺血增长及 PAH 形成。

5. 外科治疗　右侧肺静脉异常引流至上腔静脉常伴静脉窦型 ASD(见图 73-12)(见前述

ASD外科治疗）。引流位置在上腔静脉、下腔静脉或右心房均可用补片将受累肺静脉经ASD隔入左心房。对单发左侧肺静脉入左垂直静脉或左上腔静脉，可直接分离、吻合到左心耳。术后远期发病率和病死率与ASD相同。

（四）共同房室通道缺损

1. 定义　房室通道缺损以单发或复合畸形为特征，包括房间隔下部（原发孔）ASD、二尖瓣裂（单发或伴三尖瓣裂）或VSD。最严重的类型（完全型房室通道缺损）由巨大原发孔ASD、肌部上方巨大VSD和骑跨于室间隔上的共同房室瓣组成。其发生可能是由于房室内膜垫和房室间隔发育不良造成的。

2. 病理学　原发孔ASD的特征是上缘呈月牙形，下缘没有间隔组织而是房室瓣的心房面，在完全型是室间隔的上缘，心房后壁有很少的间隔组织分隔缺损与心房后壁。

3. 解剖类型　根据房室瓣的情况分型。Rogers与Edwards首先提出了部分型和完全型的分型概念。

（1）部分型：原发孔ASD伴二尖瓣前叶裂，或者说左侧房室瓣上、下瓣叶间有间隔融和（图73-8D和图73-13）。三尖瓣没有瓣裂或有小的中心性缺损。二尖瓣前叶心室部分与室间隔缺损上缘融和，因而无心室间交通。如果没有房间隔组织或房间隔基本未发育，两个心房包容在一个共同腔内，就称为共同心房或单心房。

（2）完全型：完全型共同房室通道的特征是原始房室管未分隔成两个独立的房室瓣口。心房与心室间的交通口为一组共用瓣膜，前瓣由腹侧房室内膜垫发育而来，代表二尖瓣前叶和三尖瓣隔叶的前半部分，后叶由背侧内膜垫发育而来，代表二尖瓣前叶和三尖瓣隔叶的后半部分。

通常在前后共瓣与室间隔之间有相当宽阔的空间，所以在大多数完全型病例，心室间有自由的交通。

Rastelli和他的同事根据共同房室瓣前叶及其腱索与室间隔或乳头肌的关系，将完全型分为三个亚型：A型、B型、C型（图73-14）。如还考虑到后共瓣与室间隔间的连接及有无腱索等情况，三个亚型内仍有很大变异。

除了分型典型的病例，其他变异情况有：房室

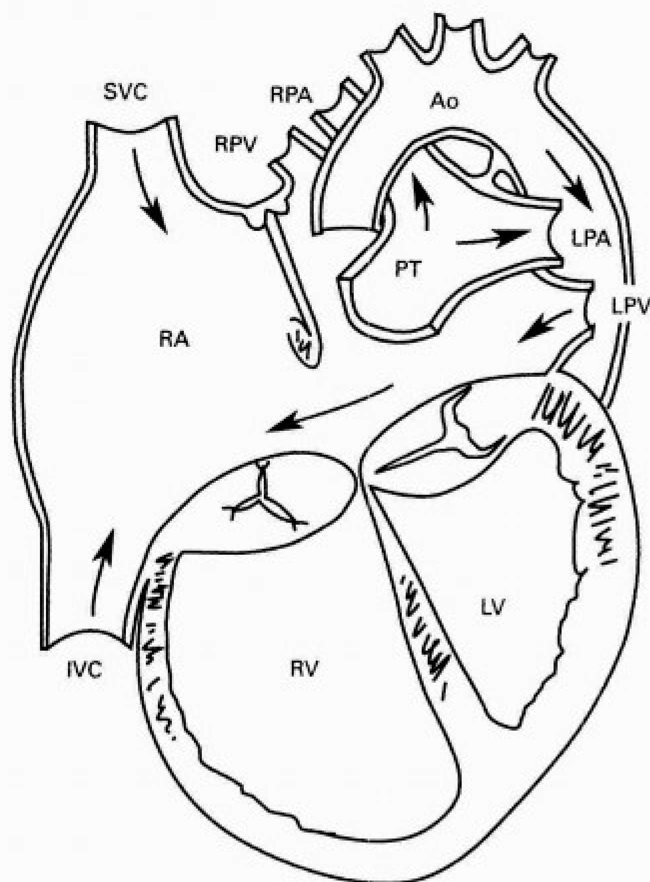


图 73-13　部分型房室通道

二尖瓣前叶瓣裂，三尖瓣未受累。SVC. 上腔静脉；IVC. 下腔静脉；RPA. 右肺动脉；LPA. 左肺动脉；RPV. 右肺静脉；LPV. 左肺静脉；LV. 左心室；Ao. 主动脉。摘自：Edwards JE

通道型单发VSD、不伴房室瓣畸形的单发原发孔ASD、单发二尖瓣裂或单发三尖瓣裂。

4. 合并畸形　无脾综合征患者合并房室通道几乎全部是完全型，多脾综合征1/4为完全型。约一半的患者合并继发孔ASD。部分型可能合并双孔二尖瓣，完全型可能合并法洛四联症。

5. 病理生理学　如心室间交通巨大，右心室和肺动脉压力会升高，与巨大VSD患者相似；心房水平交通引起肺血增多，但右心与肺动脉压力正常或仅轻度升高，与继发孔ASD相似。三尖瓣、二尖瓣畸形导致明显瓣膜反流及左心室向右心房直接分流。

6. 临床表现　约3%充血性心力衰竭的先天性心脏病患儿患有房室通道缺损，60%～70%为完全型，男/女比例1∶1.3。完全型患者一半以上合并Down综合征，Down综合征患儿有45%合并某种心脏畸形，其中约50%为房室通道缺损。

（1）病史：不合并二尖瓣反流的部分型房室通道与继发孔ASD相同。完全型与伴明显二尖瓣

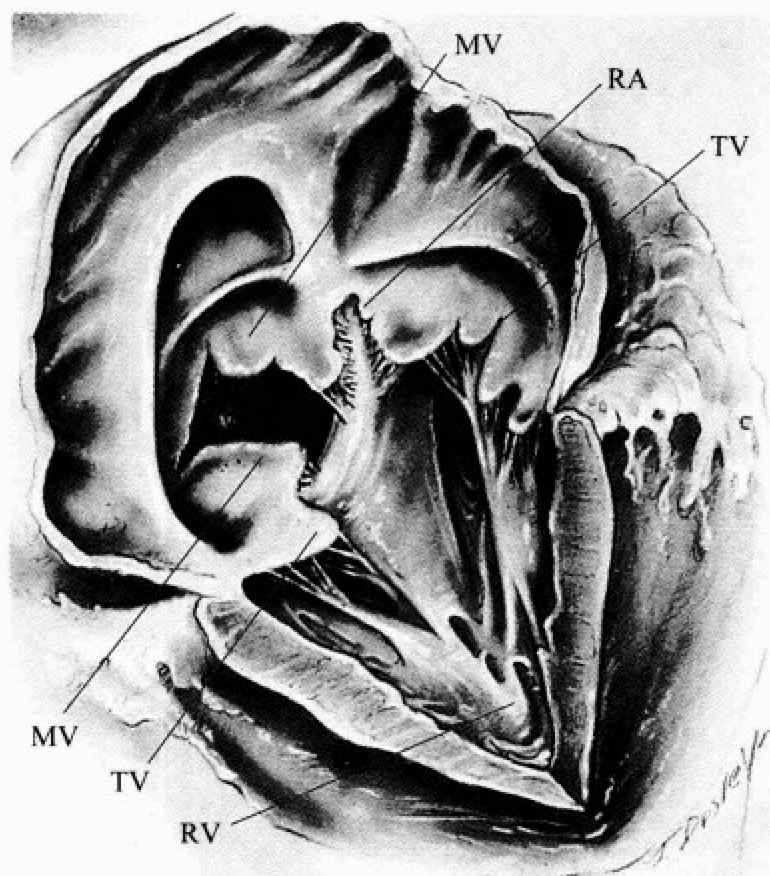


图 73-14 完全型房室通道及其分型

A型完全型房室通道。共瓣由二尖瓣成分(MV)及三尖瓣(TV)成分构成。另外,B型为共瓣腱索与右室乳头肌相连;C型共瓣呈独立状态,无腱索与室间隔连接。A型最易于修复。RV. 右心室;RA. 右心房。摘自:Rastelli GC等

反流的部分型患儿可有体重不增、易疲劳、呼吸困难、反复呼吸道感染及充血性心力衰竭。完全型患儿通常体质很差。

(2)体检:部分型与ASD体检发现相同,合并二尖瓣反流有相应的发现。完全型体检发现与巨大VSD相似,表现出充血性心力衰竭的所有征象,但第二心音固定分裂,二尖瓣反流的杂音可能不明显。

(3)X线胸部平片:全心扩大的程度超出肺血增加,心影形态提示双心室扩大,由此鉴别单发继发孔ASD与有二尖瓣反流的原发孔ASD。完全型房室通道的特点是心脏严重扩大、肺血显著增多。

(4)心电图:额面平均QRS电轴向前偏移伴右束支传导延缓,以此可以鉴别房室通道与单发ASD/VSD,两型均有92%～95%的患者QRS电轴在1°～150°。另外可有心房、心室肥厚的表现。

(5)超声心动图:二维超声能够显示间隔缺损大小,Doppler血流检查显示房/室水平分流和二、三尖瓣反流(图73-15),显示前共瓣的解剖特点和连接情况,据此分为A、B、C三型,并对其他部位畸形作出诊断,如房室瓣骑跨、双孔二尖瓣、单组乳头肌、左/右心室流出道发育不良或狭窄。

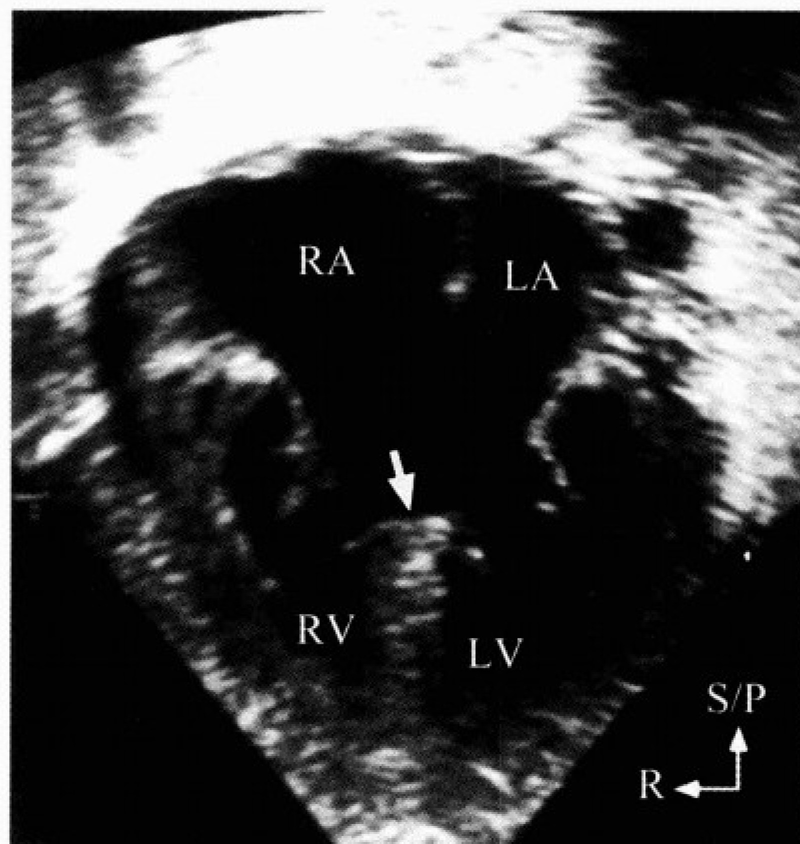


图 73-15 完全型房室通道四腔心切面

房、室间隔均有巨大缺损,房室瓣向心尖移位。箭头示后共瓣与室间隔断端连接。摘自:Levine & Geva

(6)心导管:如超声检查典型,病史、临床表现、超声提示大量左向右分流且肺阻力低,则不需导管检查。导管检查提示上腔静脉和右心房血氧饱和度升高,右心室或肺动脉收缩压高于体循环动脉压60%以上多为完全型,房室瓣下方两个心室间巨大交通时,右心室、肺动脉和左心室压力基本相同。正位左心室造影的特征性改变称为"鹅颈征",可以半定量估测二尖瓣反流量和左心室至右心房的分流量。左前斜位加头足角度可以显示心室间缺损及其大小。主动脉造影显示PDA。

7. 自然病程与预后　不伴二尖瓣明显反流的部分型房室通道患者自然病程与继发孔ASD相似,但由于二尖瓣的异常患感染性心内膜炎的可能性要大。中、重度的二尖瓣反流可导致心力衰竭,伴随相关症状和生长迟缓。无肺动脉瓣狭窄保护的完全型房室通道婴儿如不尽快手术治

疗，很快就会发生充血性心力衰竭、PVOD 甚至死亡。

8. *内科治疗* 无其他合并畸形的部分型房室通道患儿处理与单发 ASD 相同，有症状者应早期手术治疗关闭原发孔 ASD、缝合左侧房室瓣(二尖瓣)裂。少数仍有明显二尖瓣反流的患者应维持内科治疗直至可以行二尖瓣置换术。无症状患儿在入学前手术。

完全型房室通道婴儿处理同巨大 VSD，但除了肺血管床的变化外，其他无明显即刻改善，手术应在 6 个月时或发生难以控制的心力衰竭之前进行，鉴于 1 岁之内肺血管阻力升高显著，应早期手术治疗。

基因研究认为，若一个家庭中的一个孩子患此畸形，下一个孩子的患病率为 2%；若父母中有此畸形患者，特别是母亲，下一代患病率将更高。下一个孩子或下一代患相同畸形的概率在房室通道较其他种类先天性心脏病高出很多，约为 90%。

9. *外科治疗* 完全型房室通道婴儿期解剖修复可以非常显著地改善患儿临床状况，因此应在 1 岁以内手术治疗。以前对心室间有巨大交通的危重婴儿，往往采用肺动脉环扎术，但目前在大多数医学中心以修复术替代。根据解剖细节确定相应的修复方法，充分考虑个体差异(图 73-16)，但首先确保左侧房室瓣(二尖瓣)的闭合良好、没有狭窄对近、远期预后至关重要。

通常在室间隔右心室侧加补片关闭心室间交通。分离共瓣的前后部分，在恰当的水平将二尖瓣缝合在补片上，缝合左侧前、后瓣叶间的"瓣裂"，使之闭合良好且无狭窄。首次解剖矫治时很少需要置换人工瓣膜。右侧房室瓣(三尖瓣)装置对生存而言虽然不是最重要的，但也要遵循同样的原则修复。心房间交通通常使用另外的心包片修补以减少残存二尖瓣反流时引起的溶血。二尖瓣闭合情况用左心室冷盐水扩散评价，最近则使用经食管超声心动图评价。

部分型房室通道经右心房切口修复，间断缝合瓣裂，使之对和良好。ASD 通常使用心包片修补。

永久性完全性心脏阻滞曾是早期病死率和发病率的主要原因，但现在极少发生。部分型房室通道矫治术还应注意探查主动脉瓣下左心室流出道是否有残存的心内膜垫组织造成狭窄。

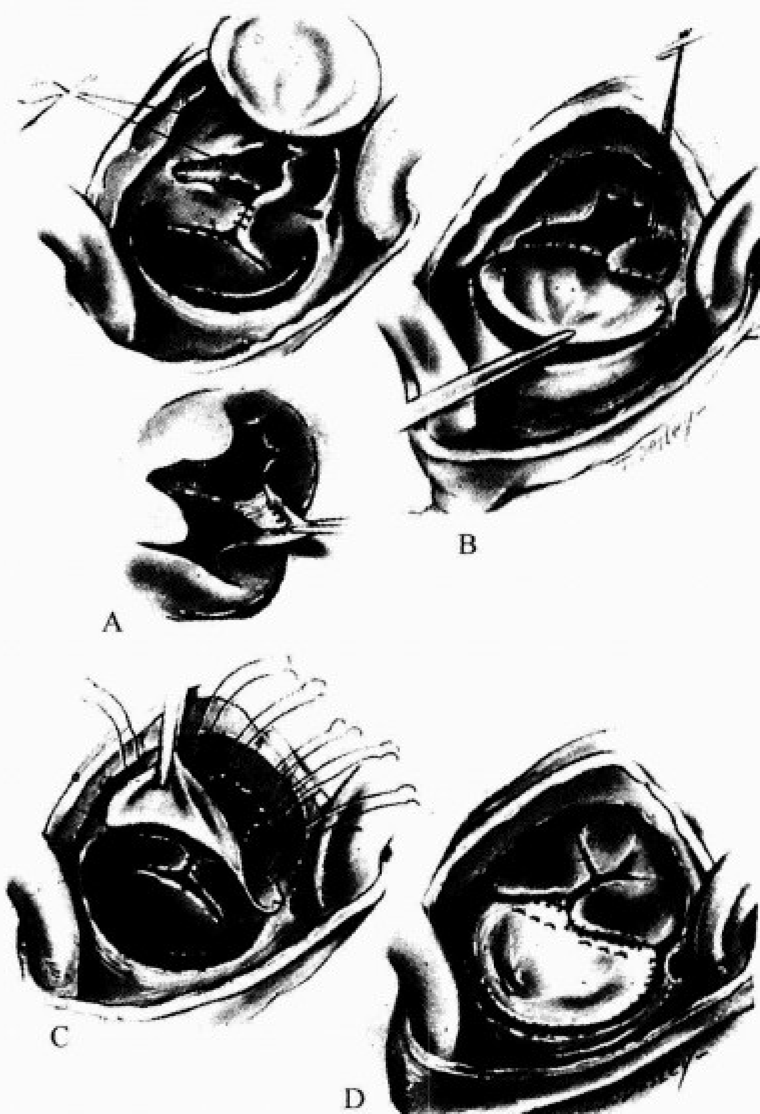


图 73-16 A 型完全型房室通道修补步骤

A、B. 心包片修补室间隔；C、D. 重建二尖瓣前叶并缝合于补片上，部分三尖瓣亦缝合于补片上。摘自：Rastelli 等

完全型房室通道矫治术住院病死率在 3%～10%，多发生于以下情况：月龄小、房室瓣反流重、肺血管阻力高、右心室或左心室发育不良或合并其他畸形。1990 年 1 月至 1998 年 12 月，Boston 儿童医院行此手术 191 例，患儿平均年龄 4.6 个月，手术病死率 1.5%，平均 20 个月后 22 例(11.7%)再次手术，其中 18 例因二尖瓣残余反流，4 例因左心室流出道狭窄。完全型房室间隔缺损可以得到成功矫治，但在合并法洛四联症、右心室双出口或其他复杂畸形时很困难。

五、体肺循环间的心外交通(通常不伴发绀)

(一)动脉导管未闭

1. *定义* 动脉导管未闭是最常见的心外分

流，为胎儿期正常连接肺动脉与主动脉的血管持续开放(图73-17)。

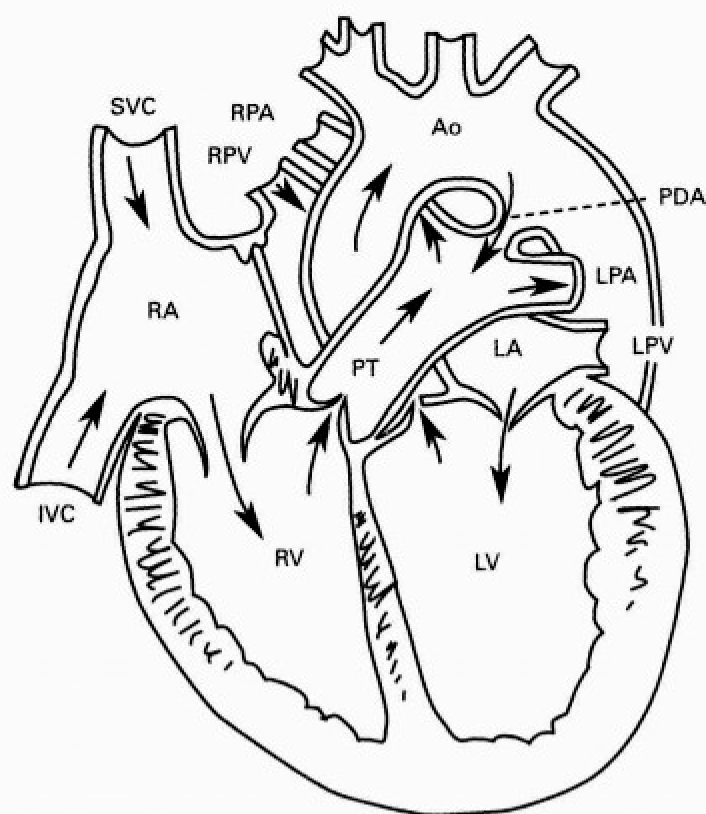


图73-17 动脉导管未闭(PDA)

SVC. 上腔静脉；IVC. 下腔静脉；RA. 右心房；RV. 右心室；PT. 主肺动脉干；RPA. 右肺动脉；LPA. 左肺动脉；RPV. 右肺静脉；LPV. 左肺静脉；LV. 左心室；Ao. 主动脉。摘自：Edwards JE

2. 病理学　动脉导管通常在出生后2～3d闭合为动脉韧带，但也可能在数月后自行关闭。起自左肺动脉起始部，走行至主动脉弓下方发出左锁骨动脉前。迷走神经喉返支绕经其侧下方。出生后导管闭合的机制为一系列因素复杂的相互作用所致，包括氧分压升高、循环PGE_2下降、导管PGE_2受体下降和导管内压力下降。随后，由于血管壁缺氧抑制前列腺素和一氧化氮，导管进一步闭合。外源性PGE_1被广泛用于维持出生后导管的开放，前列腺素抑制药吲哚美辛可用于早产儿关闭持续开放的导管以消除其危害。

3. 病理生理学　根据导管阻力大小将之分为高、中、低阻力三类，阻力大小不仅与血管短轴面积有关，还与长度有关。非常细小的动脉导管阻力很大，因而血流量很小，左心室容量负荷增加很少、肺血管压力和阻力均不升高。动脉导管中度阻力的患者肺动脉压有一定程度的升高、有中等量分流通过导管。

动脉导管粗大的患者主动脉与肺动脉之间无限制自由交通，肺动脉收缩压与主动脉相同，肺再循环血流导致左心室容量负荷过重，由于肺血增加和(或)左心力衰竭导致肺充血。左室扩张，随后室壁肥厚；肺血管呈高压性改变(见肺动脉高压章节)，并导致右心室压力负荷增加。

肺血管阻力达到或超过体循环阻力时，出现由肺动脉至主动脉的右向左分流，导致低血氧，尤其是下半身和腿部。

4. 临床表现

(1)病史：母亲妊娠或产前事件可能导致PDA发生，如妊娠前3个月未经免疫接触风疹病毒。PDA多见于早产儿，特别是有出生窒息或呼吸窘迫者。

临床症状通常仅见于分流量大的患儿，出现心力衰竭或其他相关问题诸如早产儿呼吸窘迫。心力衰竭症状如前所述，常见于出生后数周至数月，如婴儿期未发生则很少在30岁前发生。分流量大伴心力衰竭影响生长发育。早产儿，特别是1.5kg以下的低体重儿临床征象与足月儿明显不同，常常有中到重度呼吸窘迫，且出生后很快出现，需要呼吸机辅助呼吸。PDA使临床情况恶化的最早征象往往是几天以后停机困难或最初的改善需要增加机械通气条件或氧气来维持。供应明显改善临床状况。

(2)体检：足月婴儿或儿童多可在肺动脉或胸骨上窝触及收缩期震颤。外周脉搏增强、搏动明显，特别是分流量大者，舒张期主动脉大量血液"流失"入肺动脉。肺血管阻力升高引起肺动脉向降主动脉分流，产生"差异性发绀"，即下肢发绀和杵状趾而无杵状指。分流量大时心尖搏动可增强或移位，右心室搏动增强见于呼吸窘迫的早产儿或严重肺动脉高压的患儿。典型杂音呈连续性或"机器样"，最佳听诊位置在高位胸骨左缘、左锁骨下方，杂音粗糙带有涡旋音有助于诊断，在第二心音或附近达峰值。中度以上分流者，心尖部有舒张期隆隆样杂音，代表了二尖瓣相对狭窄。由于连续性杂音的影响，第二心音听诊困难，但多为正常；在肺动脉压升高时增强。

(3)X线胸部平片：X线平片所见亦与分流量有关。分流小者X线胸片正常。分流大时，左心房左心室扩大，肺血增多与分流量平行。伴心力

衰竭时有肺水肿征象。Eisenmenger 患者惟一的异常征象是中心肺动脉优势，入外周肺野突然变细。

(4)心电图：分流小者 ECG 正常。左心房肥厚最常见。分流量大、左心室扩张时可出现左心室肥厚征象，表现为 Q 波加深、左胸导联 R 波高电压。肺动脉高压时常见右心室肥厚。

(5)超声心动图：中大量分流时，左心房扩张，左心室舒张末径及短轴缩短率明显增加。彩色 Doppler 血流显像可显示肺动脉内小分流和典型频谱，二维超声可以显示内径较大的导管。偶尔在有或没有其他心脏病的患者发现经动脉导管有微量分流。

(6)心导管：对于典型单发的 PDA、非介入治疗则无需导管检查。除了非常细小的动脉导管，导管可由左肺动脉直接进入降主动脉，肺动脉血氧饱和度与右心房室相比升高，其程度与分流量相关。粗大 PDA 者肺动脉和右心室压力升高。大孩子肺血管床有改变者有肺血管阻力的升高。非阻力升高产生右向左分流时，降主动脉血氧饱和度下降。主动脉造影可见动脉导管和肺动脉显影。

5. *自然病程与预后*　PDA 相关并发症有感染性动脉炎、心力衰竭、肺动脉高压及肺血管损伤。感染的发生与 PDA 大小无关，随生存年龄增加而增加，真菌感染性动脉瘤有可能压迫喉返神经、肺脓毒栓塞或破裂。成人动脉导管壁多有钙化。分流量大的心力衰竭患儿病死率和发病率极高，特别是早产儿和小婴儿，甚至可能发生猝死。有些患者发生进行性肺血管床病变，但 1 岁以内多为可复性；如发展为不可逆性改变，可能在青春晚期和成人早期死亡。

随超声心动图技术的发展，发现了一些无其他畸形的小 PDA(>1mm)患儿，听诊通常无杂音，这类无临床异常的患儿自然病程还未知，但尚无“静息”动脉导管引起动脉炎的报道，因而大多数医师认为其临床过程是良性的。

6. *内科治疗*　治疗的最终目的是阻断 PDA 的分流。对心力衰竭患儿，通常为早产儿，利尿药和限制液体入量等内科治疗可以有一定作用，但闭合 PDA 才能最终防止心力衰竭的发生、减轻呼吸困难、促进生长发育、防止感染性动脉炎和肺血管病变的发生。

吲哚美辛通常为早产儿一线治疗药物。能否成功闭合 PDA 与治疗剂量和时机有关，但更取决于出生体重和孕龄。鉴于导管有再通的情况，应采用一系列的正规疗程治疗，尤其是对于出生体重<1 000g者。越来越多的证据表明，对出生体重<1 000g 的婴儿“预防性”使用吲哚美辛可以提高 PDA 闭合率并改善预后，但常有再通发生。吲哚美辛相关的并发症有血小板功能异常导致的出血、肾功能损伤导致的少尿和坏死性小肠炎。近年来有研究表明布洛芬与吲哚美辛疗效相同但肾损伤小，有可能成为更佳的替代治疗选择。

早产儿吲哚美辛治疗失败或足月儿持续动脉导管开放应考虑进一步治疗。如 PDA 粗大，通常左向右分流量大伴心力衰竭，手术治疗指征是心力衰竭和体重不增。伴 PAH 者亦应手术治疗以防止 PVOD 的发生。有杂音但没有明显血流动力学意义的细小 PDA 应予关闭，以预防感染性动脉炎(发生率 30%)的发生。偶然发现的无杂音 PDA 是否手术治疗，目前尚有争议。

7. *外科治疗*　最早的外科 PDA 治疗报道于60 多年前，安全性高和疗效确切，即使在很小的孩子也是如此，危险<1%。PDA 经左胸第 4 肋间小切口暴露和游离，可切断或结扎。形态短粗、壁薄的导管可在阻断钳之间切断，断端连续缝合。形态细长、血管壁厚的 PDA 可切断，也可结扎，针距数毫米缝合 2～3 针，导管壁两端浅缝合固定，以防止移位及腔内血栓形成、管腔闭合。

早产儿动脉导管壁薄、脆弱，要谨慎地用粗线结扎，勿使之破裂，也可使用外科金属夹闭合，还有外科医师选择胸膜外显露。为避免到手术室的搬动，结扎术常常在新生儿监护室进行。由监护室到心脏外科中心做“一日住院”治疗结扎 PDA 也是一很好的方式。动脉导管的结扎有效地改善体重在 500g 以下婴儿的临床状况、风险小、缩短带管时间、促进远期生存。

成人 PDA 管壁往往有硬化和钙化，阻断和结扎更应谨慎。可考虑选择在主动脉内使用涤纶片封闭 PDA 的主动脉开口。

最近微创胸腔镜技术用于 PDA 结扎。将一微小摄像机插入胸腔，再将一外科订书机经另一小切口插入，用一枚钉钳夹阻断 PDA。在一组

230 例资料中，1 例有微少量残余分流，1 例持续性喉返神经损伤。平均手术时间 20min，住院时间 2d。Boston 儿童医院将该方法应用在最小的患儿体重为 575g 的早产儿，足月婴儿和儿童术后第 1 日即可出院。

PDA 也可用导管介入治疗关闭。1971 年 Portsmann 和 Wierny 报道了经动脉和静脉途经堵闭 PDA，方法较复杂，使用的导管较粗。最近 Rashkind 和 Cuaso 首先使用双伞封堵器堵闭 PDA，后来有人推广了这一方法的应用。但 Rashkind 封堵伞的输送鞘过大限制了在年龄小的小孩的应用。Gianturco 弹簧圈成为一种很有吸引力的替代方法，这是一种表面覆盖涤纶布的金属丝，从导管中释放出来后绕成弹簧形状(图 73-18)。弹簧圈可以由很细的导管输送，并且效果很好。但 8 个月以下患儿及 PDA 最窄部位内径在 3.5～4mm 时，其应用受到局限，但除此之外，成功率高达 90%。更新的封堵器还在不断推出，很可能在不久的未来完全替代外科手术。

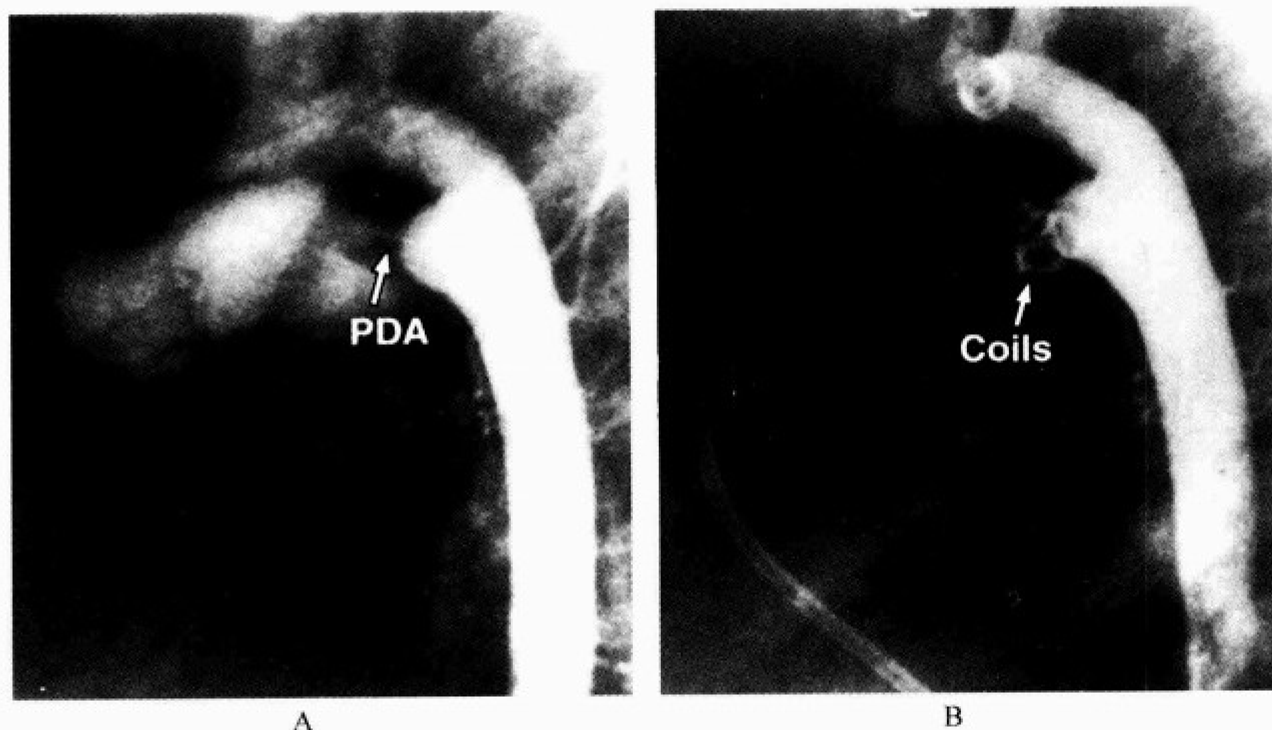


图 73-18　侧位主动脉造影显示弹簧圈封堵 PDA

A. 降主动脉经 PDA 到肺动脉分流；B. 动脉导管内弹簧圈堵闭了分流。摘自：Courtesy of John F. Keane，MD

鉴于 PDA 治疗的成功率高、风险小、花费少、创伤小，在新生儿、儿童、青少年、及没有肺血管病变的成人均是如此，因而患儿在当地就诊即可。

(二)主动脉窦瘤

1. *病理学*　主动脉窦瘤并不常见。由于主动脉与心脏连接处的内在薄弱，主动脉中膜有可能脱离瓣环向上收缩，中间的结构呈瘤样膨出并可能破裂。常见的位置在后(无冠)窦瘤撕裂心房间壁破裂入右房(图 73-19A)、右冠窦破裂入右心室流出道(图 73-19B)。窦瘤呈彩色的小囊袋，囊壁有多处穿孔。常见的合并畸形为右冠窦瘤合并嵴上型 VSD(约 50%)。

2. *临床表现*　该病以成人多见。如窦瘤破裂继发于细菌性心内膜炎，则可发现先前的感染征象。如果是慢性破裂，可向右心房或右心室内形成小的窦道，表现为新近出现的小量左向右分流。急性破裂多伴有胸腔中部的撕裂痛，并由于突然出现的大量分流导致急性肺充血。特征性的杂音响亮、连续，位置较 PDA 低。有时杂音呈双期“往返性”但不连续。心尖搏动增强，脉压差大，如合并 VSD，临床表现会变得有些复杂。超声心动图或心导管检查可以明确分流部位，如右冠窦受累，右心室流出道可能有狭窄。主动脉造影或 Doppler 检查可以明确诊断。

3. *自然病程与预后*　慢性破裂和小分流患者的主要危险是感染性心内膜炎和破口扩大分流

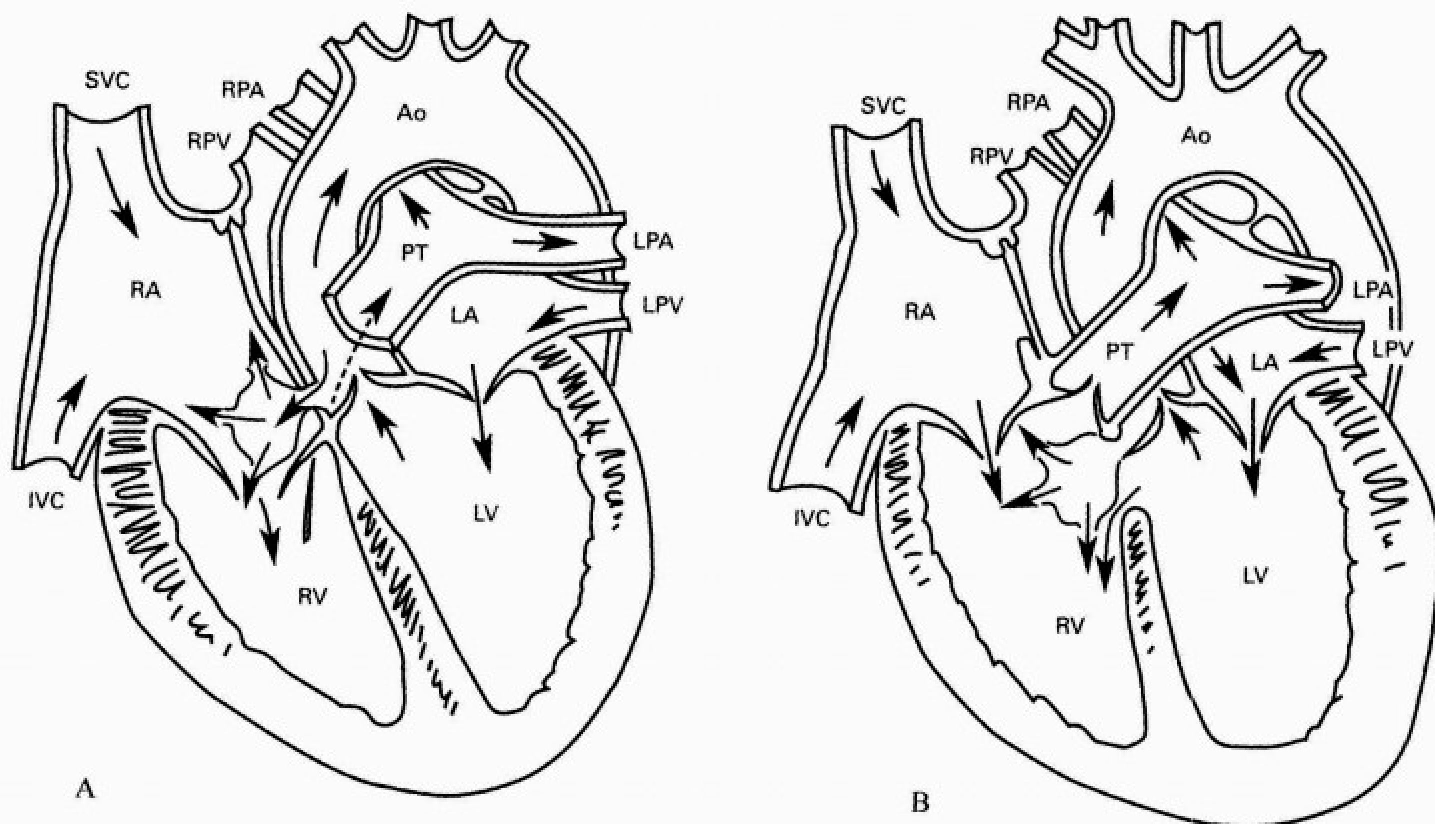


图 73-19 主动脉窦瘤

A. 后窦破裂入右心房；B. 右冠窦瘤破裂入右心室。如图所示常合并 VSD。SVC. 上腔静脉；IVC. 下腔静脉；RA. 右心房；RV. 右心室；PT. 主肺动脉；RPA. 右肺动脉；LPA. 左肺动脉；LA. 左心房；LV. 左心室；Ao. 主动脉。摘自：Edwards JE

增加。分流量大时常常发生急性、进行性心力衰竭，可能危及生命，也有一部分患者可趋于稳定。

4. *内科治疗* 怀疑有心内膜炎时应做血培养、应用抗生素。立即抢救心力衰竭。所有病人均应手术治疗。

5. *外科治疗* 无冠窦和右冠窦的窦瘤和瘘管在中低温体外循环下经主动脉根部修补。主要看清主动脉瓣、窦瘤边缘及冠状动脉开口。无冠窦瘤可通过右房修补，右冠窦瘤可经右心室修补。多数可使用涤纶片修补。最近一组 129 例报道中，修补方法有折叠修补（47%）、补片修补（40%）、主动脉根部置换（12%）。60%的病人同时需主动脉瓣置换。

右冠窦瘤膨入右心室流出道时要注意探查有无漏斗部 VSD，可经主动脉瓣或右心室流出道修补。手术效果很好，上述报道中手术存活率为 96%，平均随访 5.9 年无远期死亡。

六、左心瓣膜与血管畸形伴右向左分流、双向分流或无分流

（一）主动脉缩窄

1. *病理学* 主动脉缩窄指主动脉弓远端的局限性狭窄，为主动脉壁中层异常呈幕状折叠，导致管腔的狭窄和变形，累及范围包括前、上及后壁。在婴儿病例缩窄部位常位于动脉导管对侧或近端，在青少年和成人通常在动脉韧带处。可能合并右锁骨下动脉异常。亦有罕见病例，缩窄位于左颈总动脉近端或累及腹主动脉的一部分。心内基本异常为左心室肥厚，有些婴儿可能伴有左心室内膜纤维化。主动脉弓远端和主动脉峡部常常有管状发育不良，尤其在伴左心梗阻性畸形者更常见，近端主动脉壁中层可呈中度囊状坏死。缩窄上方可有局限性内膜冲击斑。月龄较大的婴儿、儿童及青少年的一个特点是侧支循环形成，分为前、后两个部分。前部起源乳内动脉，经腹壁上动脉供应下肢；后部起源肩胛旁动脉及肋间动脉，经主动脉远端供应腹部内脏器官；两部分均有分支至脊髓前动脉，使之纡曲扩张。

2. *合并畸形* 常见合并畸形为：主动脉弓管状发育不良、PDA、VSD、主动脉瓣或瓣下狭窄。尸检资料发现有 46%的病例主动脉瓣为二叶畸形。

3. *病理生理学* 大多数病例，缩窄前的动脉

收缩压和舒张压都是升高的。缩窄后的收缩压较缩窄前低，舒张压接近或仅稍低于正常。上半身高血压可能的机制有：缩窄导致主动脉血流阻力增加、接受左心室射血的血管容积和扩张性减低以及某些体液因素的参与。

4. 临床表现　主动脉缩窄在先天性心脏病患儿中的发生率约为4%，作为主要畸形，在心脏危重婴儿中约占8%，其排位仅次于VSD、右位型大动脉转位和法洛四联症。出生时即有主动脉缩窄的患儿有一半在出生后1～2个月出现心力衰竭，其中50%为单发畸形，最常见合并畸形是VSD(64%)，其次是左心室流出道狭窄(31%)。导管组织收缩引起动脉导管关闭及可能的主动脉收缩，这是大多数患者临床症状出现或恶化的决定性因素。单发主动脉缩窄的男女发病率为3∶1，有复合畸形时为1.1∶1，约45%的Turner综合征患儿伴有这种畸形。

(1)病史：有症状的婴儿表现为呼吸困难、喂养困难、体重不增。没有症状的多为年长儿，或仅在跑步时有轻度的易疲劳、呼吸困难、下肢跛行。

(2)体检：有症状的婴儿可发现明显的充血性心力衰竭征象，奔马律很常见，听诊发现合并畸形的杂音、或在后肩胛区听到缩窄本身的杂音，但初诊时这些杂音往往不易听到，只有在控制心率后才明显。视诊发现胸骨上窝和颈动脉搏动增强，左心室收缩增强。心尖部收缩早期喀喇音提示主动脉瓣为二叶畸形。主动脉缩窄的杂音为中等强度的收缩期吹风样杂音，最佳听诊位置在后肩胛间区，在某种程度上向左腋下、心尖部及心前区传导。胸壁听诊，尤其在背部，常可听到侧支循环引起的低调的连续性杂音，但这在青春期以下的患儿罕见。有时还可伴有心尖部短促的舒张中期隆隆样杂音，多为无明显临床意义的二尖瓣病变。

上、下肢收缩压的差异为这种畸形的特征性体征，但在严重充血性心力衰竭或伴有巨大VSD、粗大PDA的婴儿可能不明显，甚至血压测量不满意。随着血流动力学改善，上肢脉搏搏动逐渐可以触知，但股动脉搏动仍然很弱甚或缺失。对小婴儿还应重视对臂动脉和颈动脉搏动的评价，所有部位的动脉搏动均低弱或缺失往往是重度主动脉瓣狭窄或闭锁的特征。

大孩子和成人患者的典型体征为桡动脉搏动增强，股动脉搏动减低、延迟甚至缺失，反复测量上、下肢血压，收缩压或平均压差＞10mmHg有诊断意义，腿部血压减低，甚至听诊或Doppler测量仪均不能测量到压力值。大约1/3的大孩子有高血压。有的患者静息时上下肢压差不大，但在运动试验时增大。两侧上肢的收缩压差异提示锁骨下动脉位于缩窄处或以下，例如，迷走右锁骨下动脉起源于降主动脉。

上、下肢收缩压的差异对该症的早期诊断有重要意义，而测量上、下肢血压简便易行，因而95%的患儿可以得到及时的诊治。

(3)X线胸部平片：有症状的婴儿表现为心脏扩大、静脉淤血。大孩子表现为心影正常高限、左心优势。过度曝光的平片上缩窄部位在主动脉左缘呈"3"的形状，上部分曲线是缩窄近端主动脉轻度扩张，中间是缩窄部位，下部曲线是缩窄远端的主动脉呈狭窄后扩张。7～8岁以上的患者肋骨下缘可有侧支循环血管形成的切迹。

(4)心电图：有症状的婴儿，3个月以内表现为右心室或双室肥厚，常常有左胸导联T波倒置。大孩子的心电图常为正常，或轻度左心房室肥厚。

(5)超声心动图：胸骨上窝主动脉二维图像显示缩窄形态及解剖变异，如主动脉峡部或横弓部发育不良。心前区和剑下切面对探查有无合并畸形非常重要。Doppler血流检查进一步确立诊断。有心力衰竭的患儿，常有左心室扩大、室壁收缩减低。Doppler压差测量以及腹主动脉搏动性血流的消失可用于评价缩窄程度。

(6)心导管：有症状的婴儿特征性的导管检查结果为左心房室压力高，左心室与股动脉间有明显的收缩压差异。这一点在主动脉缩窄为单发畸形明显，但当合并巨大VSD、粗大PDA时可能不明显，尤其是在有非限制性PDA灌注降主动脉者，可以没有压力差异，因此应全面明确合并畸形的情况。在大孩子应加做影像学检查，明确缩窄的部位、长度以及侧支循环形成的情况。磁共振成像在显示缩窄部位和长度方面在很大程度上可以替代心导管造影检查(图73-20)。

5. 自然病程与预后　在出生后1周内由于心力衰竭就诊的婴儿中，约有一半没有严重的合并畸形。他们大都对药物治疗反应良好，无需立

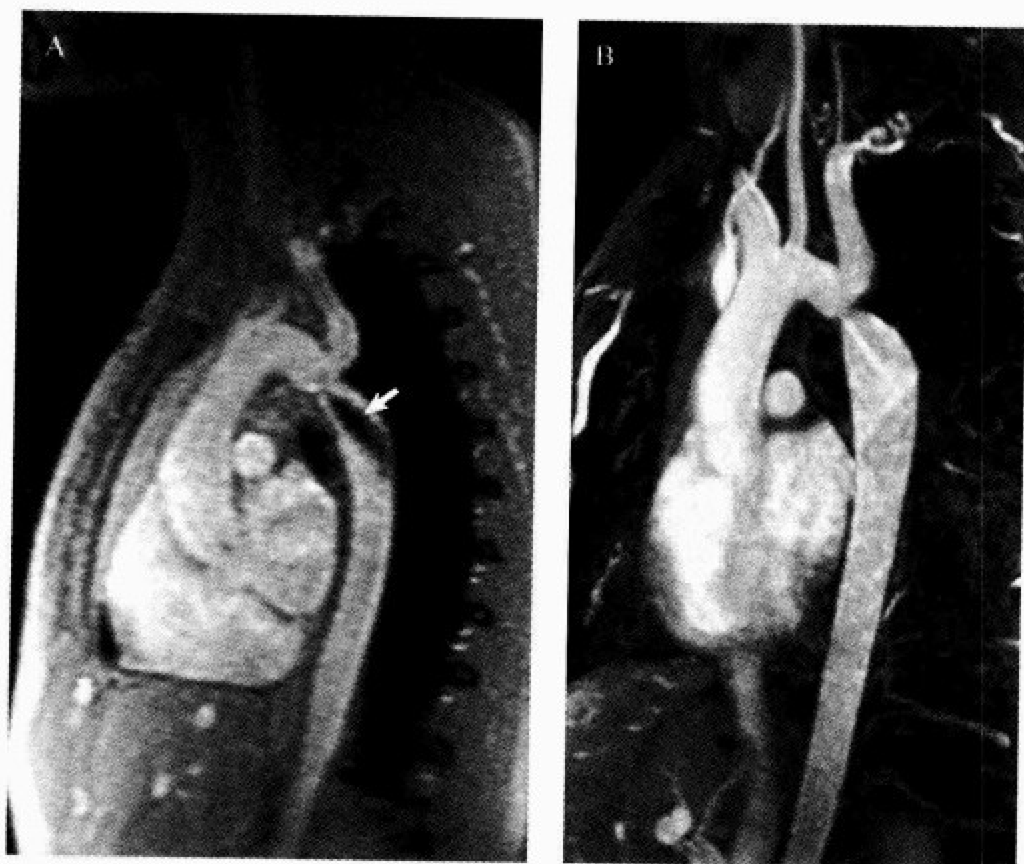


图 73-20 主动脉缩窄的磁共振成像

A. MR 电影的收缩期图像显示缩窄部位的湍流(箭头所示)。B. Gadolinium 增强的最大密度投影(MIP)三维重建 MRA 主动脉图像。摘自：Geva T, Sahn Dj, Powell AC. Magnetic resonance imaging of congenital heart disease in adults. Prog Pediatr Cardiol, 2003, 17: 21-39

即手术治疗，并且在 2～3 岁时，与没有心力衰竭史、仅在体检时发现异常的同龄患儿没有区别。通常在出生后几个月内上半身血压升高，之后随着侧支循环的形成，血压下降，并且心力衰竭情况同时缓解。但对于严重心力衰竭或伴有其他严重畸形者，球囊扩张术或外科手术提供惟一的生存可能。

未经手术治疗的患者在 20～30 岁时出现严重的高血压、主动脉破裂或 Willis'环动脉瘤破裂导致的颅内出血。40 岁时可能出现二尖瓣或主动脉瓣病变引起的心力衰竭、主动脉夹层或粥样硬化。二尖瓣或主动脉瓣的心内膜炎及缩窄部位的动脉内膜炎的风险随年龄增加而增加。未手术治疗、生存到儿童期以后的患者平均死亡年龄为 34 岁。

6. *内科治疗* 严重心力衰竭的婴儿应给予强有力的积极的药物治疗。给新生儿静脉注射 PGE_1 可以使动脉导管重新开放，从而非常有效地缓解心力衰竭。对于合并有一种或多种畸形的患儿、以及药物治疗效果不是很显著的单发主动脉缩窄患儿，应立即矫治。

对于单发主动脉缩窄的治疗时机和方法，目前还有争议。对于有心力衰竭的患儿，通常认为应在简短的内科治疗、调整后，立即矫治畸形。由于有心力衰竭的患儿常常是小婴儿，而 6 个月以下婴儿球囊扩张术后需再次治疗的再狭窄率高达 75%，因此大多数心脏内科医师选择外科手术。没有心力衰竭患儿的手术时机很有争议。以前，为了避免在 12 个月之前再次手术，初次手术时机多选择在 1～4 岁，目的是避免残余高血压或其再发生、避免肾脏损伤及与术前高血压相关的主动脉瓣反流。而近来由于再狭窄率的减低，很多中心选择性地在 3～6 个月手术，但如果欲行球囊扩张术，手术时机在 1～4 岁似乎更为适宜。

现在的共识是，6 个月以下有症状的患儿选择手术治疗，任何年龄的再狭窄患儿选择球囊扩张和支架置入术。1 岁以上原发主动脉缩窄患儿的治疗仍有争议。球囊扩张即刻成功率[即缩窄处内径增加、残余狭窄压差 < 2.7kPa (20mmHg)]很高，但远期效果较手术差，再狭窄

发生率与球囊扩张术实施的年龄直接相关：新生儿85%、婴儿35%、2岁以上的孩子10%。由于再次球囊扩张的效果非常满意，很多医师宁可选择两次球囊扩张术也不考虑一步到位的手术治疗。大孩子球囊扩张效果欠佳时还可以选择支架置入(图73-21)，Boston儿童医院一组32例的资料显示，压差可下降25～5mm。并发症多与合并畸形有关，另外有5%的病例发生扩张部位的动脉瘤，还有因大直径导管的应用造成股动脉损伤。

主动脉缩窄治疗术后的病人要密切随访。很多病人仍有高血压，甚至可见于婴儿期即完全治愈者。再狭窄[静息时收缩压差异达20mmHg(2.7kPa)或以上]者应给予球囊扩张和支架置入，但基本不需手术治疗。有少数病例，在静息时无显著压差，但运动时出现上半身高血压及显著压差，这些病人很可能需要进一步治疗。

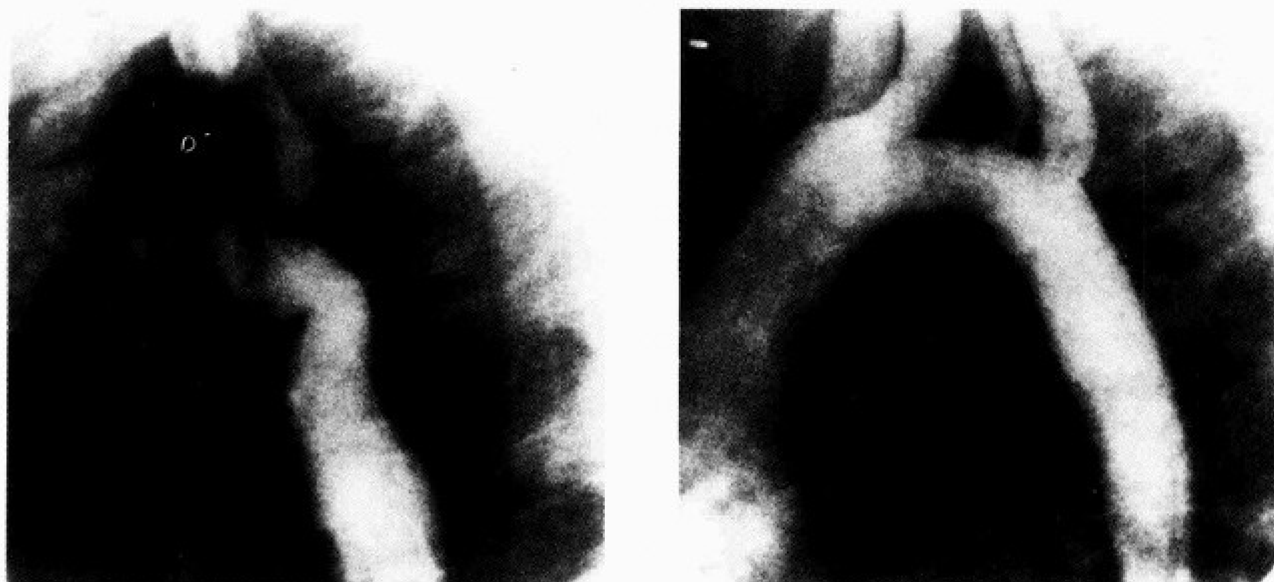


图73-21　支架置入治疗主动脉缩窄

左图．缩窄由于锯齿状前向扭曲造成；右图．支架置入后狭窄解除。Audrey Marshall MD

7．*外科治疗*　经左后侧胸壁切口暴露和游离主动脉缩窄。通常可以切除缩窄段后行直接端端吻合(图73-22)。缩窄段较长时，可使用锁骨下动脉血管片做主动脉成形，在极少数情况下需要使用管状人工血管将两个断端连接起来。成人血管壁弹性差或有钙化时，可以不切除缩窄段血管或再狭窄段血管，而使用管状人工血管做旁路移植。不使用涤纶补片，是因为其远期会形成动脉瘤。缝合线必须没有张力。可能的并发症有术后出血、乳糜胸、膈神经和喉返神经损伤。虽然儿童手术的远期效果良好，但很多病人晚期会发生高血压。

如果同时合并较大VSD，外科医师多在矫治主动脉缩窄同时做肺动脉环扎术，在术后数月心力衰竭得到很好控制后，再次手术修补室间隔缺损。但近来短期或同期修补室缺的情况已越来越多。

充足的侧支循环对矫治主动脉缩窄时的脊髓保护至关重要，主动脉阻断后缩窄近端血压升高20mmHg(2.7kPa)以上提示侧支循环状况为临界值。轻度低温是脊髓保护的一个简便而有效的方法，皮质体觉诱发电位监测可以提示脊髓缺血的发生。反向高血压常见于术后2～5d，可能导致缩窄后综合征的发生，表现为肠梗阻、腹痛、肠系膜血管炎、内脏梗死。如果使用硝普钠、β受体阻滞药或血管紧张素酶抑制药将术后血压控制在符合患者年龄的正常范围，则几乎不会发生此并发症。

婴儿单发主动脉缩窄的手术病死率为0%～3%，远期死亡极少发生。但有合并畸形者可高达10%或更高，并有可能远期死亡。低出生体重儿手术效果良好。

(二)主动脉瓣狭窄

1．*定义*　主动脉狭窄指左心室流出腔不同程度的不完全梗阻，狭窄部位依发生概率依次递减为瓣膜性、瓣下、瓣上(见第66章)。

2．*病理学*　最常见的是二叶主动脉瓣，有两个交界，一个或全部有不同程度的融合。较大瓣

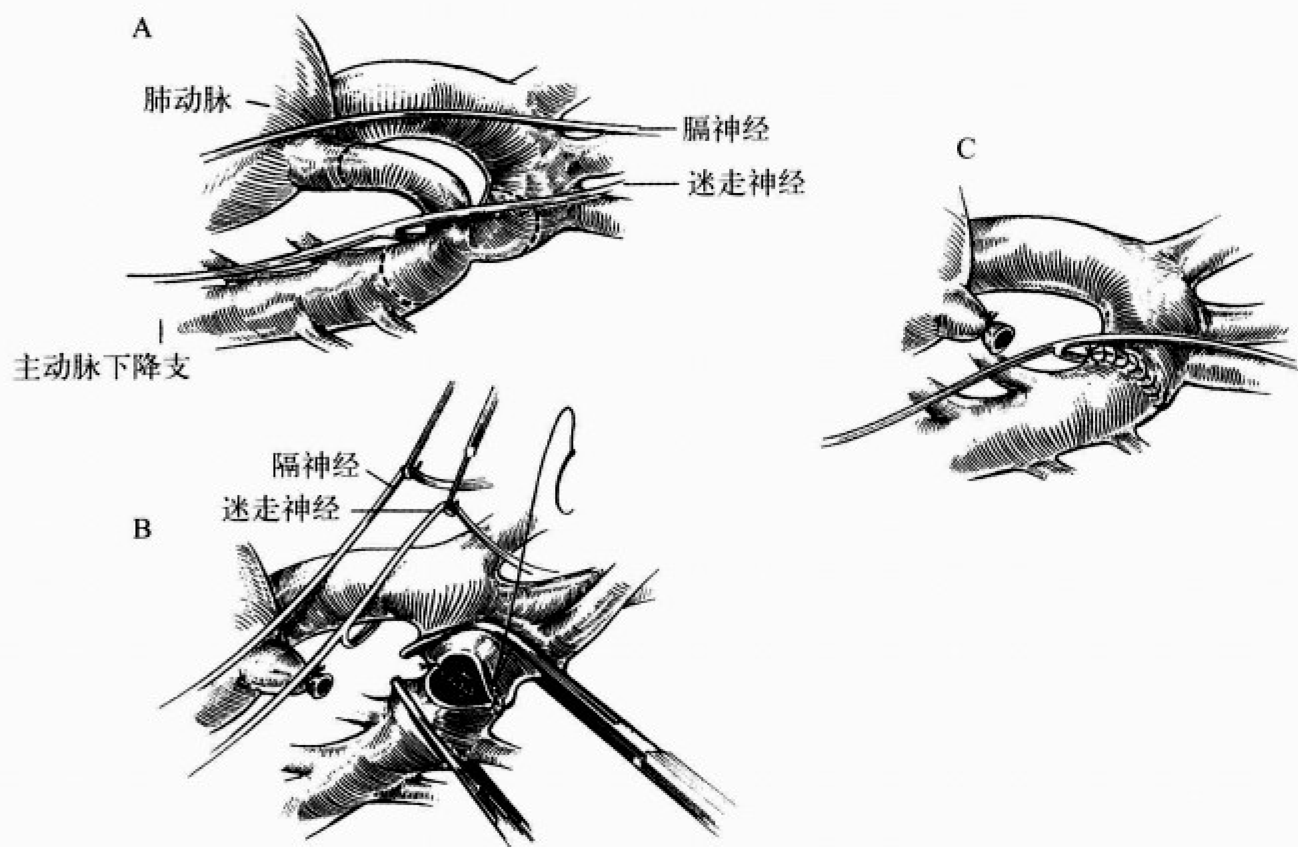


图 73-22　主动脉缩窄的外科修复

A. 左侧经胸切口显示患婴局限性主动脉狭窄，合并细小未闭动脉导管；B. 使用切除并端-端吻合方法修复；C. 完全修复。摘自：Castaneda AR, Jonas RA, Mayer JE Jr, Hanley FL. Cardiac Surgery of the Neonate and Infant. Philadelphia: Saunders, 1994; 333

叶上常有第三个原始交界（或称为嵴）。少见的有单叶畸形、单一交界或无交界瓣膜，瓣口呈裂隙样，初看似为二叶畸形。偶尔可同先天性肺动脉瓣狭窄一样呈圆顶样。更少见的情况为三叶瓣，一个或多个交界融合。成人时可有瓣膜组织钙化，使瓣膜变得僵硬。所有病例均有不同程度的升主动脉狭窄后扩张。最常见合并畸形为主动脉缩窄。

3. *病理生理学*　先天性主动脉狭窄的血流动力学与获得性主动脉狭窄相似（见第 66 章），但如在新生儿期动脉导管和卵圆孔仍处于开放状态，左心室会有部分血液分流而使肺水肿程度减轻。

心导管测量主动脉瓣收缩期峰值跨瓣压差（peak systolic pressure gradient, PPG）、计算主动脉瓣口面积用以判断狭窄程度。心输出量正常时，PSPG≥10kPa（75mmHg）或主动脉瓣口面积<0.5cm²/m² 为重度狭窄；PSPG 在 6.7～9.3kPa（50～70mmHg）或主动脉瓣口面积在 0.5～0.8 cm²/m² 为中度；PSPG < 6.7kPA（50mmHg）或主动脉瓣口面积>0.9cm²/m² 为轻度（见第 17、66 章）。

4. *临床表现*　主动脉狭窄在约 7%的先天性心脏病婴儿和儿童中作为主要畸形之一，其中 80%为瓣膜狭窄，主动脉瓣狭窄多见于男孩，男/女比例 4:1。

（1）病史：大多数患儿无症状，常由于收缩期杂音发现这一畸形。易疲劳、晕厥、心绞痛提示重度狭窄，但重度狭窄也可无症状。有可能发生猝死，但在这之前多有症状或 ECG 改变。出生时严重狭窄的婴儿多于 2 周内因充血性心力衰竭急诊就医，还有数目略少的患儿狭窄程度略轻，于出生后 4～6 个月出现症状。

（2）体检：大婴儿和儿童动脉血压和外周动脉脉搏通常正常。脉压差<20mmHg（2.7kPa）提示重度狭窄。心尖搏动增强，抬举样。大多数病人胸骨右缘和颈动脉可触及收缩期震颤，无震颤提示 PSPG 低于 4.0kPa（30mmHg）。第二心音反向分裂仅见于严重狭窄或合并心肌病变者。特征性杂音为心尖部收缩早期喷射性喀喇音，并可

以此鉴别瓣膜狭窄与其他左心室流出腔狭窄，典型杂音位于收缩期，粗糙、响亮，先递增后递减，向颈动脉方向及沿胸骨左缘向心尖部放射（见第12章）。心排血量低的重度狭窄患儿外周动脉搏动不易触及、杂音可以不明显，可于有效的抗心力衰竭治疗后改善。

（3）X线胸部平片：心脏大小可正常。心力衰竭时表现为心脏增大和不同程度的肺水肿。升主动脉狭窄后扩张为特征性改变。

（4）心电图：左胸导联高电压，提示左心室肥厚，但无法鉴别狭窄程度。右胸导联前向振幅减低、V_1深S≥30mm及V_6导联无Q波提示重度狭窄，50%的患者V_6T波低平、双向或倒置（图73-23）。然而，严重或重度狭窄亦可能无上述任何表现。运动试验时监测$V_{5\sim7}$ST段对于发现PSPG明显高[>6.76kPa(50mmHg)]和可能发生猝死的患儿很有意义。有症状的患儿可有右心室、左心室或双室肥厚，常伴左胸导联T波倒置。

（5）超声心动图：二维超声引导连续波Doppler能够准确测量左心室流出道不同狭窄部位的峰值和平均压差（见第15章）（图73-24）。二维超声鉴别狭窄部位，发现危及生命的左心室、二尖瓣环、主动脉根部发育不良。

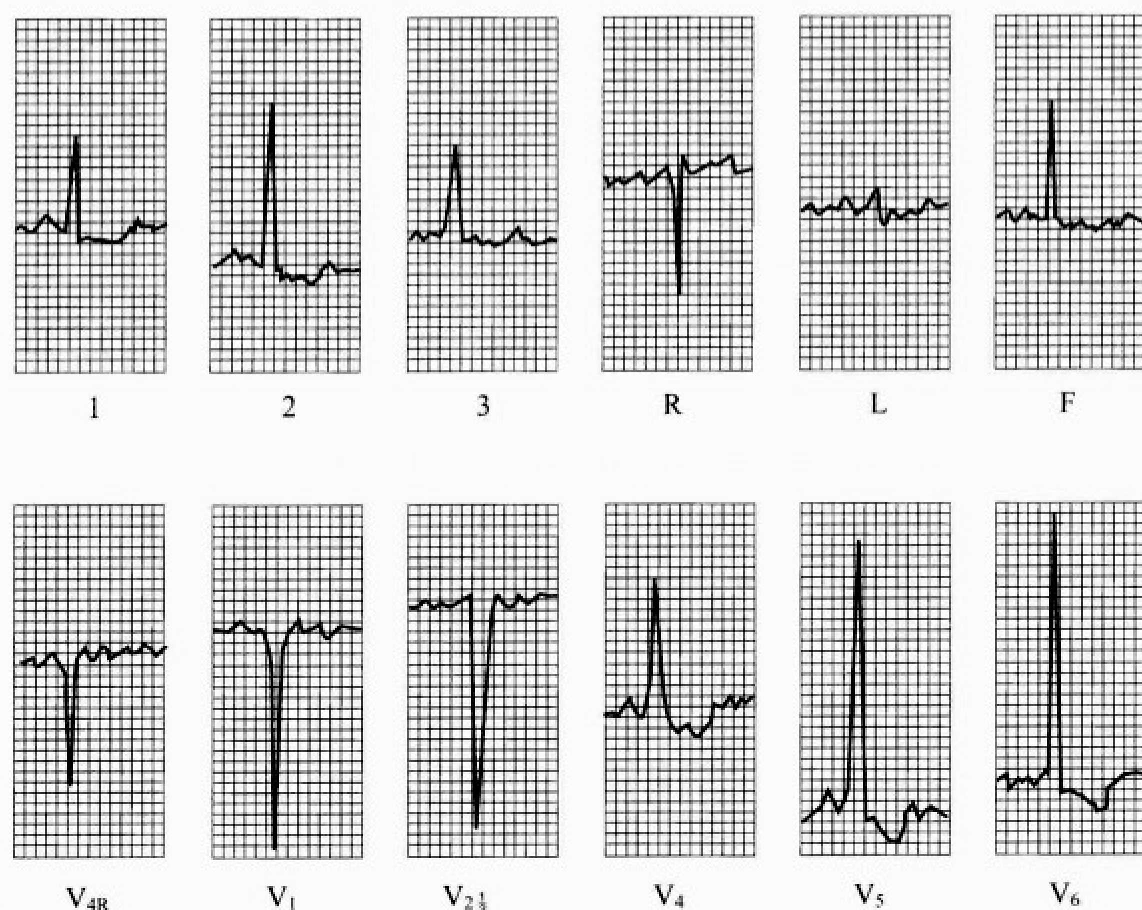


图73-23　主动脉瓣狭窄[峰值压差12.5kPa(94mmHg)]8岁男孩的心电图

V_5、V_6QRS前向向量小、后向向量异常增大、无Q波，T波及ST段异常，提示左心室收缩期压力负荷过重、心尖缺血

（6）心导管：有症状的主动脉狭窄婴儿常常伴有卵圆孔处的左向右分流、PAH、PDA处的右向左分流。左心室舒张末压明显升高，尽可能测量左心室和中心主动脉之间的PSPG。如左心室输出量明显减低，即使狭窄严重，这一压差也可能很小。左心室造影明确狭窄部位并显示左心室大小（图73-25A）。

大婴儿和儿童右心压力通常正常。同步测量中心主动脉和左心室压力或从左心室向主动脉回撤导管连续测压对于评价狭窄程度至关重要。左心室造影显示狭窄部位，主动脉瓣增厚开放呈圆顶征，造影剂呈中心性或偏心性喷入升主动脉。建议行主动脉瓣上主动脉造影，以发现和评价主动脉瓣反流的有无和轻重。

5. *自然病程与预后*　出生时患有重度主动脉瓣狭窄婴儿约有一半在出生后1周内需住院治

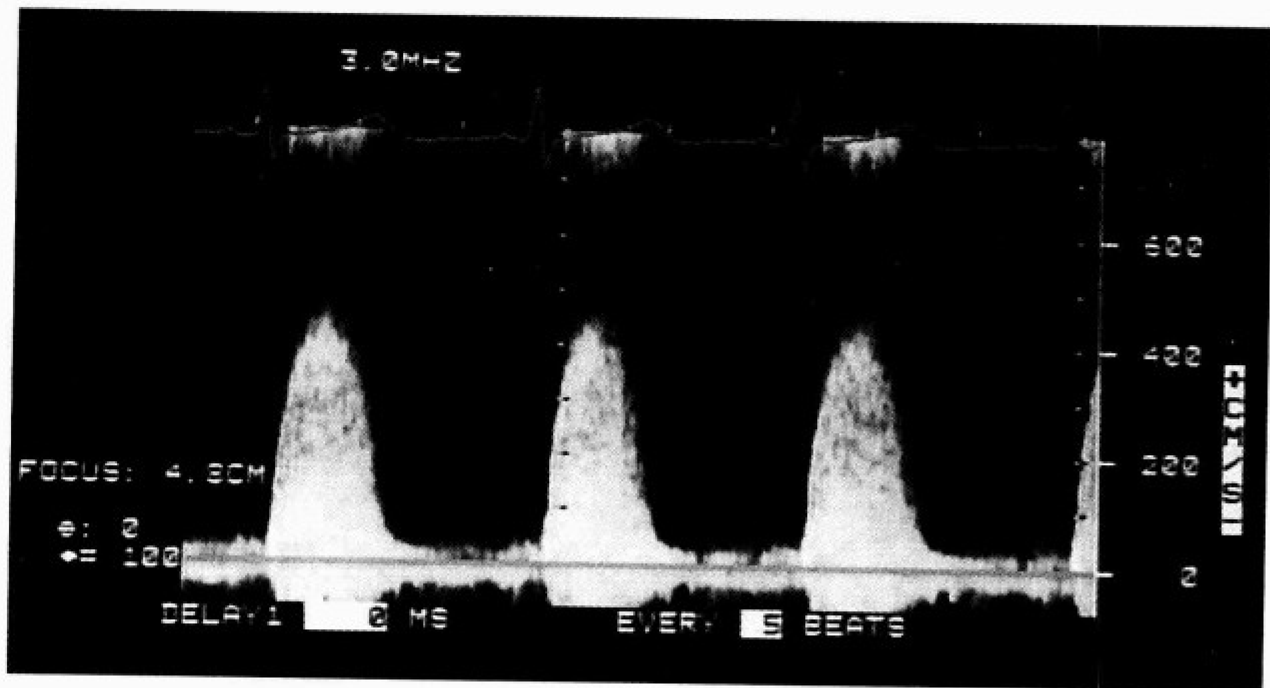
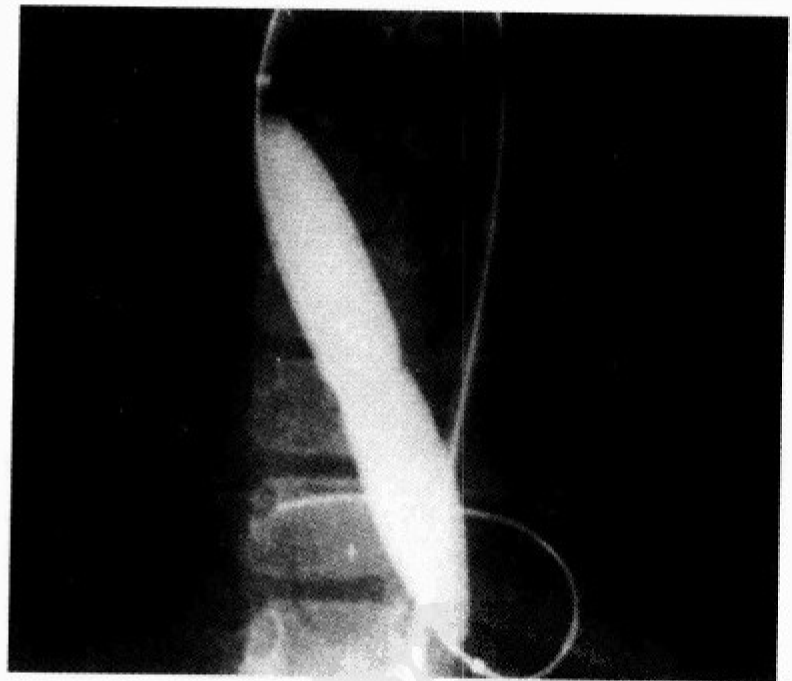


图 73-24　主动脉瓣狭窄患者升主动脉内 Doppler 探查

峰值流速 4.8m/s 提示主动脉瓣最大瞬时跨瓣压差 12.3kPa(92mmHg)



A



B

图 73-25　主动脉瓣球囊扩张术

A. 左心室造影显示主动脉瓣呈圆顶征，瓣叶增厚，右、左冠瓣粘连；B. 逆行法球囊扩张术，完全充盈前球囊中部可见腰形凹陷。摘自：Lock JE, Keane JF, Perry SB. Diagnostic and Interventional Catheterization in Congenital Heart Disease, 2d. Boston: Kluwer, 2000: 151

疗。杂音有时被误认为是 VSD 的杂音。婴儿期后到青春期前，如未合并其他异常情况，一般极少发生心力衰竭。有症状的婴儿应急诊球囊扩张或外科手术疏通梗阻，但死亡率高。心内膜纤维化、乳头肌坏死、合并心内或心外畸形、左心室腔小是死亡率高的原因。生存者可能存在明显主动脉瓣

反流，但大多数患儿可由内科治疗维持到能够接受瓣膜置换术的年龄。

伴主动脉瓣轻度狭窄[心导管测得 PSPG＜3.3kPa（25mmHg）或 Doppler 平均压差＜3.3kPa(25mmHg)]的大部分渡过新生儿期的婴儿及儿童病情多较稳定，仅21%可能进展为重度狭窄，在25年内需介入治疗。PSPG 在 3.3～6.5kPa(25～49mmHg)的患者中有41%病情会明显进展，PSPG＞6.7kPa（50mmHg）患者为71%。PSPG＞6.7kPa(50mmHg)患者有发生严重室性心律失常和猝死的危险。主动脉瓣感染性心内膜炎可能引起严重并发症，包括灾难性的体动脉栓塞及主动脉瓣反流引起的心力衰竭、休克，甚至死亡。

6. 内科与外科治疗　对出生后第一周发现典型杂音的患儿要认真检查确认狭窄不严重，并观察在数周、数月内没有加重。发生心力衰竭者应立即手术或球囊扩张，不能耽搁。危重症的新生儿在送往手术室或导管室的途中从静脉输入 PGE_1 保持动脉导管的开放，可以暂时减轻肺水肿。婴儿期以后要有每年的随访计划，认真询问症状，每1年或2年复查 ECG、Doppler 超声心动图测量平均和峰值压差，每3年复查运动试验和24hECG 监测。导管检查和球囊扩张的指征为：出现症状或晕厥、静息心电图 V_6 导联前向量减低 $SV_1 \geq 30mm$、T 波低平或倒置、运动试验 ST-T 异常、Doppler 估测峰值瞬时压差＞8.7kPa(65mmHg)或平均压差＞5.3kPa(40mmHg)。

心导管球囊扩张术已逐渐替代手术治疗，经验丰富的医师在大多数病例可以有效地降低跨瓣压差，同时产生很少反流。PSPG＞6.7kPa(50mmHg)且不伴主动脉瓣反流或反流量轻微患者应考虑选择性球囊扩张术。很多中心对重度主动脉瓣狭窄的新生儿仍选择手术治疗，但球囊扩张术已成为非常有竞争力的替代方法，在笔者的医院已是危重症患儿的首选治疗方案。

早期及近来的经验认为球囊直径不应超过瓣环径，大多数中心选用主动脉瓣环直径的85%～90%大小的球囊。使用405.3～608.0kPa(4～6atm)压力充盈球囊，直到狭窄瓣膜引起的所谓"腰"消失(图73-25B)。偶尔有一过性心律失常，但除主动脉瓣反流外很少有其他并发症。

大孩子球囊扩张效果良好，峰值压差下降60%，死亡率＜2%，并发症发生率约3%。新生儿问题较多，原因可能是病情重、情况不稳定、体重低。曾有报道近、远期死亡率为12%，平均随访4.3年，40%的患者需再次干预(多为再次球囊扩张术)。

婴儿期危重症主动脉瓣狭窄手术经正中劈开胸骨显露心脏、短暂浅低温低流量下经升主动脉探查主动脉瓣。大孩子使用标准体外循环、浅低温和心脏停跳下手术这种方式。外科医师一定要鉴别清楚真正的交界和异常的嵴，因为切开后者会产生无法接受的主动脉瓣反流。找到有良好支撑的真正交界，仔细从中部切开其融合可以有效地松解狭窄。

对婴儿和小小孩的手术一定要持保守态度，交界切开后几乎总会产生轻度的反流，但多耐受良好，在中度的残余狭窄与不能接受的反流之间应选择前者，尤其对于植入瓣膜技术困难很大的婴儿。如果婴儿或小小孩必须行瓣膜置换，可选择自体肺动脉移植于主动脉瓣位，新生主动脉瓣有与患儿继续平行生长的可能。病情危重婴儿的手术病死率高达10%～15%，特别是在射血分数低、左心室舒张末压高、心内膜弹力纤维增生、严重心力衰竭或左心室发育不良的患儿。大孩子主动脉瓣切开术后死亡罕见，且左心室流出道疏通多效果确切、生存质量良好。在一项先天性心脏病自然病史的研究中，133例2岁以上主动脉瓣交界切开术后患儿在20年的随访中，仅27例需再次手术。其中78%为瓣膜置换术，14%由于主动脉瓣反流而手术。

无论球囊扩张还是外科手术解除主动脉瓣狭窄，都是姑息性治疗而非根治，逐渐会出现再狭窄，约1/3瓣膜切开术后的婴儿在20年内需再次手术。瓣膜成形、瓣膜切开术后和(或)感染性心内膜炎常常出现主动脉瓣反流，为外科手术的指征。心内膜炎在整个生命过程中是一严重危害，每20年发病率增加5%，病死率高于25%。多发于10岁之后和 PSPG＞6.7kPa(50mmHg)以上患者。

可以尝试第二次球囊或外科瓣膜成形术，但婴儿期或儿童期首次手术的病例几乎均有瓣膜钙化和再狭窄，只能考虑瓣膜置换术。主动脉瓣环

过小严重限制左心室高压状态的解除，Konno 手术能够解决这一问题，方法是分离瓣环，切开室间隔上部形成 VSD，使用人工材料修补 VSD，使用同种瓣或自体肺动脉瓣植入扩大的瓣环。升主动脉和右心室前壁使用人工补片重建；移植了自体肺动脉瓣的患者，使用冷冻保存的同种肺动脉瓣植入肺动脉瓣位。轻度以上主动脉瓣狭窄患儿要严格禁止强体力运动、等长运动、需要耐力及引起呼吸短促的运动。

(三)主动脉瓣上狭窄

1. *病理学* 升主动脉梗阻有如下类型：①沙漏样(局限型)；②发育不良(弥漫型)；③隔膜型。常见合并畸形有肺动脉干狭窄、外周肺动脉狭窄和主动脉分支狭窄，亦可合并冠状动脉壁肥厚和早发冠状动脉粥样硬化。

2. *临床表现* 主动脉瓣上狭窄可以是家族性发病，伴有特征性面容和智力发育迟缓，也可以散发，极少见的情况可能是先天性风疹病毒感染的后果。所有形式均伴有不同程度的外周或分支肺动脉狭窄。家族性发病为常染色体显性遗传，外显程度可有差异(见第 12 章)，可不伴智力发育迟缓和特征性面容。主动脉瓣上狭窄伴智力发育迟缓常称为 Williams 综合征，前额突出、外眦皱褶、鼻梁和下颌骨低平、上唇宽厚突出。此症由于 7 号染色体的弹性蛋白丢失造成，现在可以由荧光染色定位杂交技术确定。相关异常还有婴儿期的原发性高钙血症，但这在渡过婴儿期的患者很少见。

主动脉瓣上狭窄的症状与主动脉瓣下狭窄相似(见下述)。家族性发病患者有明确的家族史。体检发现也与主动脉瓣下狭窄相似，不同之处是双上肢收缩压有差异，右上肢略高(Coanda 效应)。X 线胸片和 ECG 对鉴别诊断没有帮助，肺动脉狭窄时可以出现右心室肥厚。超声心动图能够明确主动脉瓣上狭窄腔的状况，Doppler 测量瞬时压差评价狭窄的严重程度。

心导管检查中仔细回撤导管，测量到主动脉瓣上的收缩期压差。主动脉瓣上或左心室造影可以显示瓣上的狭窄(图 73-26)。还要测量肺动脉分支的压力，有明显狭窄时要做肺动脉造影。少数病例合并冠状动脉、颈动脉、肠系膜动脉、肾动脉等大动脉狭窄。

3. *自然病程与预后* 梗阻进行性加重导致患者出现临床症状和 ECG 改变、有发生猝死的可能，与主动脉瓣狭窄相似，并终身有患感染性心内膜炎的可能。

4. *治疗* 心导管检查和随访的指征与主动脉瓣狭窄相似。通常无创性影像学检查是足够的，但可能需要行主动脉造影评价狭窄压差以及除外其他动脉狭窄。通常的手术指征为压差＞5.3kPa(40mmHg)。

在升主动脉做 1 个或多个切口解除局限性主动脉瓣上狭窄，通常在瓣膜闭合点、窦管交界处，仔细向下扩大切口到主动脉窦，切除梗阻纤维组织嵴，用三角形人工血管片或自体心包片扩大主动脉周径。如主动脉壁异常部位局限，则大多数病例预后良好。清除引起冠状动脉梗阻的内膜嵴，将它扩开，有时需要用大隐静脉或乳内动脉行旁路移植术。

弥漫性管状升主动脉发育不良手术难度大、死亡率高、术后血流动力学改善往往不理想。

(四)主动脉瓣下狭窄

1. *病理学* 主动脉瓣下狭窄有三种类型：局限型、管型和肌型。局限型狭窄是紧邻主动脉瓣下左心室流出道的局限性纤维环(图 73-27)，或连接到二尖瓣或主动脉瓣的纤维肌性组织。管型狭窄包括主动脉瓣环发育不良和瓣下纤维组织内膜形成的通道。肌型狭窄也称为肥厚型心肌病(或特发性肥厚型主动脉瓣下狭窄)，将在第 77 章讨论。一半以上的病例合并有其他畸形，常见的有 PDA、VSD、主动脉缩窄。

2. *临床表现* 局限型狭窄男性常见，男/女比例 2.5∶1。单发畸形患者的就诊原因常为发现有心脏杂音，最初常常被误诊为 VSD。症状与主动脉瓣狭窄相同。体检与主动脉瓣狭窄相似，但有两点不同：无收缩期喀喇音；无主动脉瓣反流的舒张早期杂音，而这一点见于一半以上主动脉瓣狭窄的患者。X 线胸片和 ECG 与主动脉瓣狭窄相似，但无升主动脉狭窄后扩张。二维超声心动图能够非常清楚地显示狭窄的解剖结构，Doppler 检查评价收缩期压差。

心导管检查仔细回撤导管，测量到左心室流出道的收缩期压差，并判断狭窄程度和部位。双向左心室造影勾画出狭窄的形态。建议行主动脉

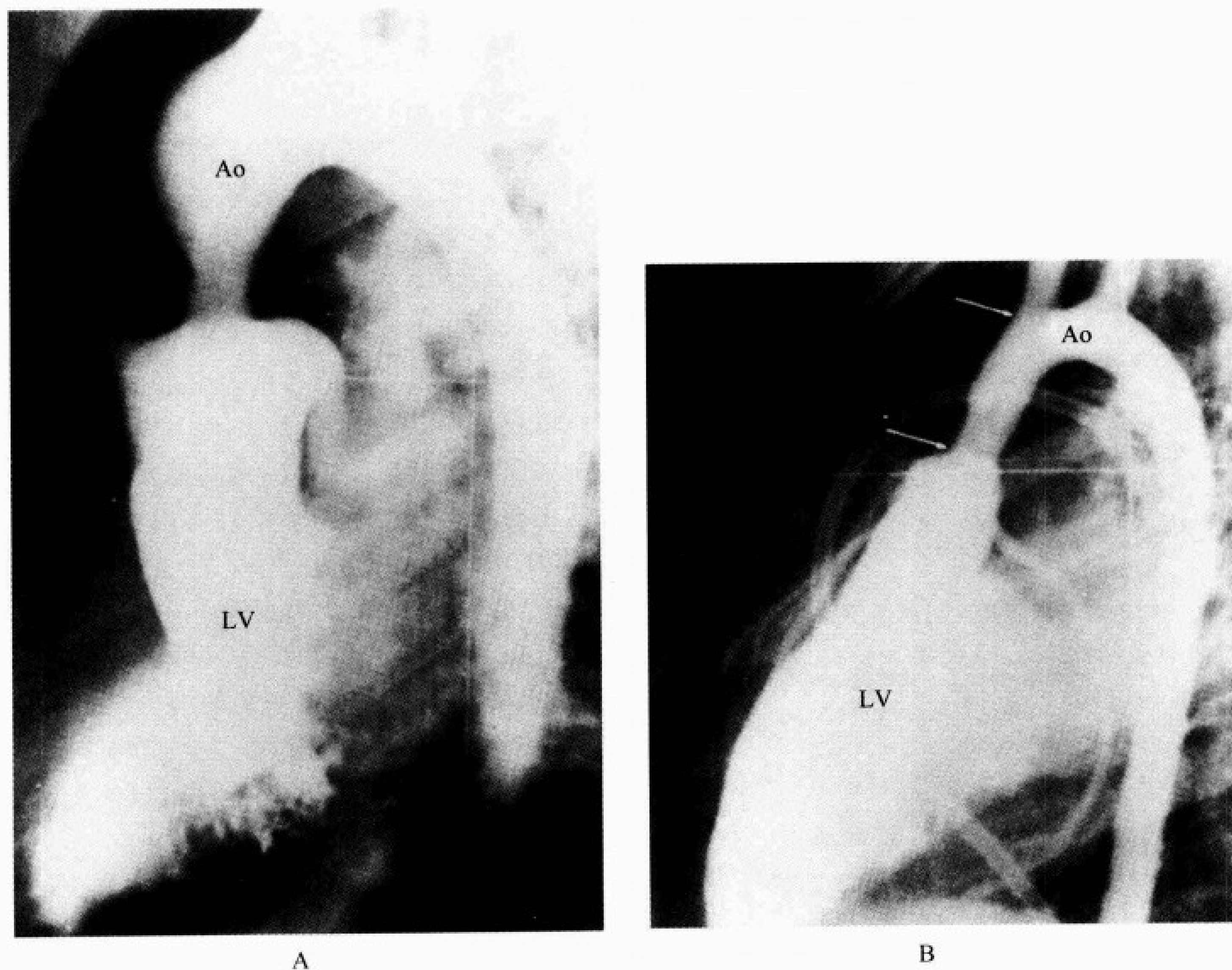


图 73-26　主动脉瓣上狭窄

A. 主动脉瓣上狭窄，局限型。狭窄局限于主动脉窦上缘，远端升主动脉（Ao）大小正常。LV. 左心室。B. 主动脉瓣上狭窄，弥漫型。升主动脉狭窄自主动脉瓣上开始（下方箭头）累及整个升主动脉，延伸至颈动脉分叉处（上方箭头）。主动脉弓及降主动脉也有发育不良。引自：Keane JF，Fellows Ke，La Farge G，et al. The surgical management of discrete and diffuse supravalvular aortic stenosis. Circulation，1976，54：112-117

造影以评价主动脉瓣反流的程度。

3. *自然病程与预后*　婴儿期充血性心力衰竭仅见于合并复杂畸形的患儿。梗阻多进行性加重，并且有时可以进展很快。在一组研究中，75％的患者在5年时间内压差增加了3.3kPa（25mmHg）或更多。梗阻加重的原因尚不清楚，但一个令人很感兴趣的理论阐述了可能的机制是畸形的解剖结构增加了剪切力，导致了生长因子的激活和细胞增殖。与之有关的主动脉瓣反流也倾向于进行性增加，损伤原因是高速射流的冲击引起瓣叶继发性增厚和变形。手术效果与左心室流出道的受累范围有关，效果最好的是薄而局限的膜性狭窄，最差的是管型狭窄。

4. *治疗*　内科治疗与主动脉瓣狭窄相似，但局限型狭窄的手术指征为压差≥4.0kPa（30mmHg），因为狭窄可能进行性加重且有可能引起进行性主动脉瓣损伤。

对所有的患者要连续随访观察有无再狭窄的发生、主动脉瓣反流的程度，还有需要反复强调的一点是预防感染性心内膜炎。

经主动脉根部显露主动脉瓣下纤维肌性（膜性）左心室流出道狭窄，与主动脉瓣狭窄相同（见图73-27）。用小半圆形针线或拉钩牵拉异常肌纤维至视野内，精确地沿室间隔和二尖瓣前叶将之切除。希氏束走行于右冠瓣和无冠瓣的前交界下方，要避免其损伤。如有明显的继发肥厚，还要

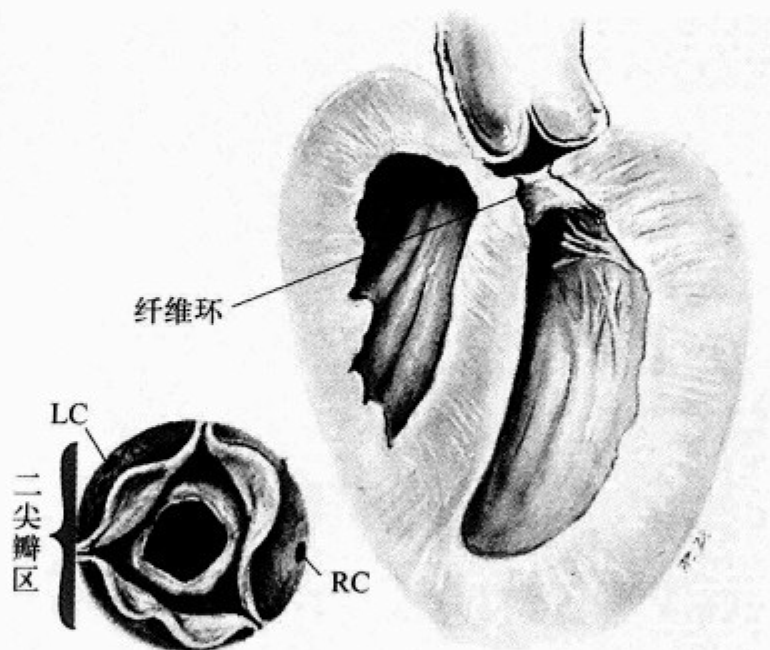


图 73-27　局限型主动脉瓣下狭窄

狭窄紧邻主动脉瓣下。LC 和 RC. 左、右冠状动脉。摘自：Kirklin and Ellis

在右冠瓣和左冠瓣的左交界下方切开室间隔、切除部分心肌。即刻和早期手术效果良好，但 25%的患者有残余狭窄、再发狭窄进行性加重，因而需要远期随访。

弥漫型管状左心室流出道狭窄的手术技术难度很大，需要做主动脉室间隔成形、重建左心室流出道（Konno 或其改良手术）。

（五）主动脉二叶瓣

1. *病理学*　经典的二叶瓣呈前后排列，前瓣或融合的瓣叶较大，其主动脉面有一条脊，从主动脉壁延伸到瓣叶游离缘。最常见的严重的合并畸形为主动脉缩窄，最常见的并发症为瓣膜钙化，70 岁以下的主动脉瓣钙化狭窄的患者中，85%为先天性二叶畸形。较大瓣叶脱垂导致主动脉瓣反流并不常见，也很少在青少年或成人阶段之前发现。

2. *临床表现*　人群发病率为 2%，是除二尖瓣脱垂（见第 68 章）外最常见的先天性心血管畸形，是许多更进一步病变的基础，如纤维化和钙质沉着引起狭窄、反流、感染性心内膜炎、主动脉根部扩张、夹层，在单发主动脉瓣反流、有或没有心脏病史的感染性心内膜炎患者中亦很常见，也见于偶然被发现的正常人。没有并发症的患者没有症状。男性发病为女性的 2.5 倍（见第 68 章）。

典型的听诊特征是收缩早期的喀喇音，最佳听诊位置在心尖，不随呼吸改变。高位胸骨右缘常可闻及轻柔的收缩早期或中期杂音。图像清晰的二维超声心动图可以确认二叶畸形，敏感性和准确性很高。

3. *自然病程与预后*　大多数先天性主动脉瓣二叶畸形患者出生时无狭窄，但随年龄增长，有些瓣膜纤维化，活动度减小，出现狭窄，最终钙质在这些部位沉着，见于 15～65 岁的患者。30 岁前严重钙化少见，但在 30 岁之后所有严重狭窄的瓣膜均有肉眼可见的钙化。少数患者发展为主动脉瓣反流，其中约 1/3 是由于纤维化、脱垂以及一个或两个瓣叶回缩造成的，其他是由于发生在功能正常的二叶瓣上的感染性心内膜炎造成的（见第 81 章）。

（六）先天性二尖瓣反流

1. *病理学*　二尖瓣反流可以是原发瓣膜异常，也可以是继发于更复杂的畸形（见前述“共同房室通道）。少见的原发性二尖瓣畸形有很多种，包括单发瓣裂、穿孔和双孔，还可以伴发能引起左心室扩大和心力衰竭的情况。

2. *临床表现*　体重不增、反复呼吸道感染和心力衰竭可见于重度二尖瓣反流患者。体检发现与其他原因引起的二尖瓣反流相同（见第 12 章）。如心脏扩大从婴儿期开始存在，可有左心前区隆起，收缩期杂音向心底部放射。左心房、左心室扩大的程度与容量负荷增加程度有关。Doppler 彩色血流显像超声心动图能够显示左心室功能和二尖瓣反流程度，检查出特异的畸形，如单发瓣裂或双孔瓣叶。心导管检查可以进一步确认血流动力学改变。

3. *自然病程与预后*　对轻度甚至中度二尖瓣反流，患者耐受良好，但重度反流可以导致病情进行性恶化。有患心内膜炎的危险。

4. *治疗*　积极内科治疗心力衰竭和感染，采用各种方法改善症状，使患儿能够继续生长发育。婴儿和儿童只有存在非常严重、无法控制的心力衰竭时才考虑手术治疗。青少年持续有症状时考虑手术。使用血管紧张素转换酶抑制药减低后负荷。心力衰竭或左心室功能损害是手术指征。

术中仔细探查瓣膜及其装置，许多病例可以行瓣膜成形术，但偶尔需要瓣膜置换术，术后需终身服用华法林抗凝治疗。随着身体的长高，往往需要再次置换大的人工瓣膜，但手术难度非常大，

目前尚无好的手术方式将瓣环扩大。

七、右心瓣膜与血管畸形伴右向左分流、双向分流或无分流

(一)室间隔完整的肺动脉狭窄

1. *病理学* 通常情况下，室间隔完整的肺动脉瓣狭窄的特征为肺动脉瓣呈圆顶状，少数情况为瓣叶发育不良。可为单叶瓣、二叶瓣或三叶瓣，可伴有瓣环狭窄。肺动脉干呈狭窄后扩张。成人瓣叶可能出现钙化。

在肺动脉瓣发育不良的病例，瓣环可有异常狭窄，但以瓣叶畸形为主，通常可以分辨三个瓣叶。瓣叶由于黏液样变和致密结缔组织增生使瓣叶显著增厚。右心室向心性肥厚，其程度反映了瓣膜水平梗阻的程度。漏斗部肌肉肥厚可以引起继发性漏斗部狭窄。

漏斗部狭窄或横穿右心室中部的异常肌束可以导致单发肺动脉瓣下狭窄，较为少见，可伴有VSD。

单发肺动脉瓣上狭窄或肺动脉缩窄可分为4种类型：①局限性狭窄伴狭窄后扩张；②节段性狭窄；③弥漫性发育不良；④多发外周狭窄。狭窄可以发生于肺动脉系统的任何部位，1/3为单侧肺受累、2/3为双侧。大约75%肺动脉狭窄常常与其他畸形合并发生，如法洛四联症，也可以是先天性风疹病毒感染的后果，或见于Williams、Noonan或Alagille综合征。

2. *病理生理学* 右心室腔与肺动脉之间有收缩期压差，肺动脉瓣口面积正常为$2cm^2/m^2$，出生时约为$0.5cm^2$，随身体增长而长大。一般而言，瓣口面积减小60%以上时会对血流产生明显梗阻，重度狭窄时PSPG可高达20.0～32.0kPa(150～240mmHg)。梗阻程度可以用收缩期峰值压差和平均压差以及跨瓣血流量表示。新生儿出现右心衰竭时，跨瓣血流量很少，即使重度狭窄，跨瓣压差也可能不大。在肺动脉血流正常时，静息PSPG＜5.3kPa(40mmHg)为轻度狭窄，＞10.0kPa(75mmHG)为重度狭窄。重度狭窄可以导致静息右心心力衰竭及心输出量下降，右心室舒张末压和右心房平均压升高，进一步导致卵圆孔开放而出现右向左分流，由此出现动脉血氧饱和度下降、出现发绀。青少年和成人肺动脉重度狭窄患者静息心输出量正常，但运动时不能正常增加；与之相反，即使狭窄程度很重，儿童患者运动状态心输出量也可以增加。

3. *临床表现* 肺动脉狭窄为最常见的先天性心脏病之一，在大系列研究中约占10%(见表73-1)，其中以瓣膜狭窄最为常见，但狭窄也可发生在右室和(或)肺动脉发生。婴儿重度狭窄常伴有卵圆孔开放及右向左分流。

(1)病史：大多数婴儿和儿童无症状。少数梗阻程度严重者可出现症状，多表现为用力时出现轻度疲劳和呼吸短促。梗阻严重的小婴儿如伴有卵圆孔未闭或ASD则可出现发绀。儿童期蹲踞和晕厥罕见。

(2)体检：Noonan首先描述了一个家族性综合征，特征包括肺动脉狭窄(偶尔为瓣上狭窄)和一系列心外畸形(身材矮小、眼距宽、上睑下垂、耳际低、智力发育迟缓)。年长的肺动脉瓣狭窄患者中，除重度狭窄伴心房间交通者以外，很少有发绀。肝脏增大和三尖瓣反流杂音可见于重度狭窄患者。中度以上狭窄时，颈静脉搏动呈a波优势。除单发肺动脉瓣下狭窄，重度狭窄者胸骨上窝和高位血管左缘可触及收缩期震颤。胸骨旁右心室搏动增强。除了瓣膜重度狭窄或发育不良之外，高位胸骨左缘闻及收缩早期呼气相喀喇音、吸气时消失，为肺动脉瓣膜狭窄的特征。喀喇音不见于其他部位的单发狭窄。随梗阻程度的加重，第二心音的肺动脉瓣成分减轻、进一步延迟，当右心室压力达到体循环水平时消失。第二心音在肺动脉瓣上狭窄者可正常或增强。梗阻严重时可闻及第四心音。典型的收缩期杂音粗糙、先递增后递减、最佳听诊位置在高位胸骨左缘、向左锁骨放射，瓣上狭窄的杂音多数向腋下和背部放射。杂音的持续时间和达到峰值的时间与狭窄的严重程度相关，轻至中度狭窄杂音在收缩中期达峰值、与第二心音主动脉成分同时或在其之前结束，重度狭窄的杂音在收缩晚期达峰值、持续至第二心音主动脉成分之后(见第12章)。

(3)X线胸部平片：大多数患者心脏大小正常或仅右心室轻度扩大，心脏明显扩大见于严重狭窄时，往往为不祥之兆。主肺动脉和左肺动脉由于狭窄后扩张而突出是肺动脉瓣狭窄的特征性改变，但非常重度狭窄、瓣叶发育不良、瓣上或瓣下

狭窄及患者为小婴儿时可无此特征。大多数患者肺血正常，但房水平存在右向左分流时减少。

(4)心电图：心前区导联右心室振幅与狭窄程度相关。轻度狭窄可以正常或表现为轻度肥厚(rsR^+型)。重度狭窄出现电轴右偏、右心房肥厚R波及qR波形。瓣膜发育不良多为QRS电轴向上。

(5)超声心动图：二维图像能够确定狭窄部位，Doppler检查能够准确测量狭窄程度并评价房水平分流情况。

(6)心导管：一般不需要诊断性导管检查，球囊扩张术前的检查提示右心室压力升高，将导管由肺动脉远端向右心室近端慢慢回撤，可以测量到右心室与狭窄段之间有明显的收缩期压差。同时测量体循环动脉压以准确评价狭窄程度。右心室舒张末压和右心房a波可以升高。重度狭窄伴卵圆孔未闭(偶尔为ASD)者体循环血氧饱和度下降。轻中度狭窄者房水平可由左向右分流。瓣膜狭窄者右心室造影可显示瓣叶增厚、呈圆顶征，造影剂射流进入扩张的肺动脉内(图73-28A)。肺动脉瓣发育不良者无圆顶征。瓣下漏斗部狭窄可以是继发于瓣膜狭窄的肌肉肥厚，偶尔为单发畸形。右心室单发异常肌束也可显示出来。肺动脉造影显示肺动脉瓣上狭窄部位最佳。心室容量分析可以显示右向左分流患者右心室功能减低。球囊扩张术见下面"治疗"部分。

4. *自然病程与预后*　大多数轻中度狭窄患者为良性临床过程。在一项国内合作研究中，86%的患者在4～8年随访中，压差无明显增加。压差显著增加的情况见于4岁以下且最初至少为中度狭窄的患者，可能的解释是由于其处于生长发育阶段，但少数患者出现瓣下肌性狭窄而加重了梗阻程度。婴儿期即使轻度狭窄也可能在1岁以内明显恶化。未经治疗的严重狭窄患者，尤其是重症婴儿，预后很差，右心室功能损害随时间加重，心力衰竭或心律失常可以导致成人期之前的死亡。还可出现三尖瓣反流。瓣膜狭窄常常随时间加重，瓣上狭窄很少进展。伴右向左分流者可发生脑脓肿，瓣叶、肺动脉壁或漏斗部均可能发生感染性心内膜炎的赘生物。上述研究项目对580例存活患者做了15～25年的再评估，464例(78.4%)获得了完整资料，25年存活率为95.7%，年龄和性别匹配的对照组为96.6%。97%的患者无症状。未行心导管检查，临床和超声心动图检查发现无肺动脉狭窄的患者为2%、轻度狭窄93%、中度狭窄3%、重度狭窄仅1%，40%有肺动脉瓣反流，通常为外科手术瓣膜成形，心内膜炎和室性心律失常罕见。

5. *治疗*　治疗显然与狭窄程度有关。轻中度狭窄患者应定期随访以发现病情有无进展，对1岁以下的患儿检查要更为频繁。对危重症患儿积极治疗心力衰竭的同时，一定要立即行介入治疗。另外，发绀和右心室收缩压高于体循环水平也是立即介入治疗的指征。大孩子介入治疗的明确指征是压差超过10.0kPa(75mmHg)，3.3kPa(25mmHg)以下不予干预，但在这之间的患者是否需要治疗尚有争议，实际工作中通常的建议是压差超过5.3kPa(40mmHg)，但仍缺乏支持这一数据的客观资料。球囊扩张术作为首先治疗已替代了外科手术。经股静脉送入球囊导管，在瓣口将球囊充盈到瓣环径的120%，撕开圆顶状瓣膜以缓解梗阻(图73-28B)。

《The Valvuloplasty and Angioplasty of congenital Anomalies Registry》一书报告了822例儿童的治疗结果，大多数患儿梗阻缓解，压差由(71±33)mmHg下降至(28±24)mmHg。不出所料，对瓣膜发育不良的患儿效果较差。并发症少见(5例，占0.6%)，包括2例死亡。球囊扩张术应用在重症发绀新生儿成功率亦很高。瓣下狭窄行球囊扩张效果不佳。

外周肺动脉狭窄也可以经球囊扩张术矫治，但效果稍差，原因是由于狭窄部位多发以及并发症较多(包括肺动脉破裂)。最近支架置入用于外周肺动脉狭窄的治疗，可以避免球囊缩小后血管回缩，从而保证了疗效。对于肺动脉瓣下狭窄、合并有其他畸形以及球囊扩张术失败的患者应考虑外科手术治疗。

肺动脉扩张术死亡风险高于瓣膜扩张术，上述研究中病死率为3%，但最近一项400例的报道中，病死率仅为1%。

6. *外科治疗*　目前极少手术治疗肺动脉瓣狭窄，因为球囊扩张术几乎在所有的病例中都非常成功。但对于增厚明显、活动度及可塑性差的瓣膜，最好选择外科手术完全切开(瓣膜切开术)。



图 73-28　典型肺动脉瓣狭窄

A. 右心室(RV)造影侧位显示典型肺动脉瓣狭窄的圆顶征(箭头所示)和狭窄的造影剂射流进入扩张的主肺动脉(MPA);B. 直径 18mm 的球囊穿过 14mm 的瓣环,101.3kPa(1atm)压力下出现中等大小的腰;C. 405.3kPa(4atm)压力下腰消失。摘自:Lock Je,Keane JF,Perry SB. Diagnostic and Interventional Caheterization in Congenital Heart Disease,2d ed. Boston: Kluwer: 2000

瓣环过小时使用三角形心包片或 Dacron 片加宽。

肺动脉瓣下狭窄经右心室切口或肺动脉切口或右房切口修复,切除漏斗部狭窄环、与之相连的肥厚的膈束、壁束或右心室内导致梗阻的调节束、肌束。要避免损伤冠状动脉主要分支。通常右心室切口可以直接缝合,也可用心包片或 Dacron 片加宽右心室流出道以避免缩窄。不跨环的小补片对右心室功能损伤很小,到肺动脉分叉处的大补片很可能会损伤右心室功能,但在肺动脉瓣环或主肺动脉发育不良时是必要的。尽可能经肺动脉或右心房切口以避免损伤心室。手术可以有效解除右心室流出道梗阻,死亡率和严重并发症罕见。

主要的或肺实质以外的肺动脉分支狭窄如位于近端，可以使用心包片、人工材料、同种主动脉或肺动脉加宽。近端的长段狭窄较容易修复，分叉以上左、右肺动脉远端的小分支狭窄修复效果很差。对这些病例应首选球囊扩张术，虽然也有风险，但可以有效的缓解梗阻。无论是否经手术治疗均应预防感染性心内膜炎，但与其他先天性心脏病相比，发生率较低。

(二)法洛四联症

1. *病理学* 法洛四联症的特征为主动脉在VSD上方发自双侧心室(图 73-29)、肺动脉血流受阻及右心室肥厚。主动脉与二尖瓣前叶之间为纤维延续。右心室漏斗部在VSD前方，前内侧由前壁和间壁包绕，后壁是所谓室上嵴或异位的圆锥间隔。右心室漏斗部是一独特的通道，其管径大小差异很大，可以由轻度狭窄到闭锁，通常狭窄程度较重，是法洛四联症患者肺动脉血流梗阻的主要部位。肺动脉瓣多有畸形，常常为二叶或单叶，其狭窄亦对血流造成梗阻，但很少作为惟一的梗阻部位存在。肺动脉干的特点为壁薄、管腔较正常狭窄，但通常较右心室流出道和肺动脉瓣口略宽。主动脉较正常增宽，增宽程度大致与肺动脉狭窄程度成反比。各年龄的患者常常伴有卵圆孔开放，在所有肺动脉严重梗阻的患者，自主动脉到肺内形成侧支循环。

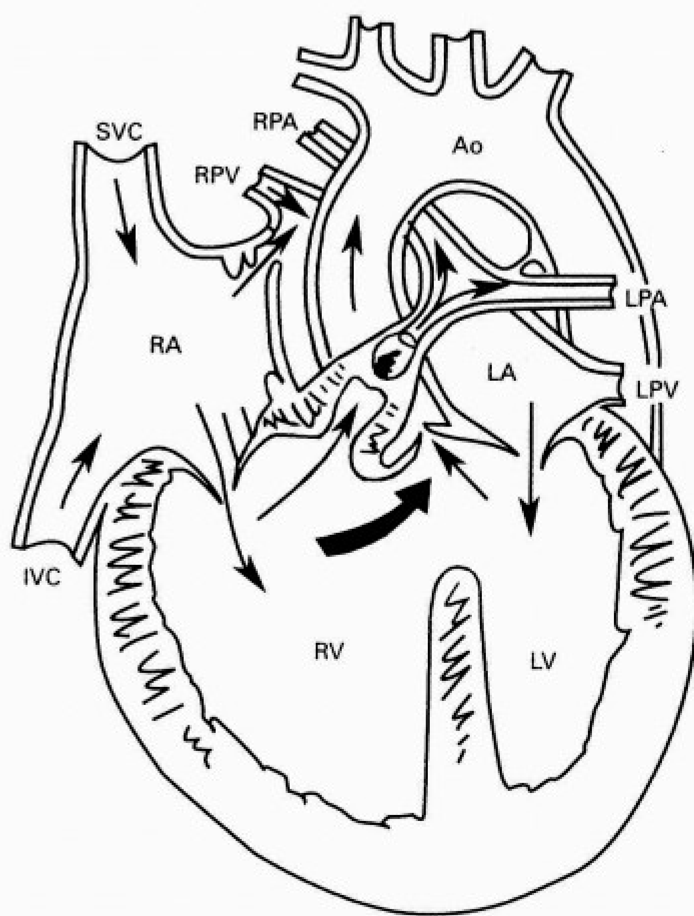


图 73-29 典型法洛四联症

漏斗部和肺动脉狭窄，房水平也存在右向左分流。SVC. 上腔静脉；IVC. 下腔静脉；RA. 右心房；RV. 右心室；RPA. 右肺动脉；LPA. 左肺动脉；RPV. 右肺静脉；LPV. 左肺静脉；LA. 左心房；LV. 左心室；Ao. 主动脉。摘自：Edwards

VSD通常巨大。5%的患儿合并肌部VSD，可位于前部、中部或心尖部，有自然闭合的可能，但在行根治术时要予以考虑。

冠状动脉畸形并不少见。室间隔前降支可能发自右冠状动脉，而不是左冠状动脉，这虽然在术前没有意义，但其走行经过右心室流出道，使得手术过程中无法做右心室流出道切口和补片加宽，常常需要用外管道"跳过"这条血管。以前需要造影明确冠状动脉循环，但Doppler彩色血流超声心动图在大多数病例可以显示冠状动脉近端的灌注情况。

2. *合并畸形* 法洛四联症的常见合并畸形为右位主动脉弓(约 30%)。10.6%的病例合并永存左上腔静脉。合并ASD者称为法洛五联症。动脉导管可以不存在、单侧(左右均可)或双侧。

3. *病理生理学* 由于VSD巨大，与主动脉瓣面积相近，两个心室及主动脉收缩压相同。最重要的血流动力学因素是血流进入主动脉与右心室漏斗部的阻力之比，如果狭窄不严重、右心室流出道阻力不大，肺动脉血流量可以是体循环的2倍，动脉血氧饱和度可以正常(无发绀型法洛四联症)。但肺血流阻力可能明显增加，引起右向左分流，动脉血氧饱和度下降，并进一步引起红细胞增多症。肺动脉狭窄非常严重时，自体动脉形成侧支血管至远端肺动脉，以维持肺血流量。心肌收缩增强(可由药物、心率或某些操作引起)或右心室容量下降可加重漏斗部梗阻，多在某种程度上是动态可变的。另外，漏斗部肥厚可随时间而加重。由于存在巨大VSD，右心室收缩压不会超过左心室，从而右心室受到"保护"，不会承担过重的压力和负荷，所以很少发生心力衰竭。

缺氧发作原因不明，可能是在某些时期右心室流出道肌纤维处于不同寻常的高度兴奋状态，漏斗部狭窄加重、增加了肺血流阻力，并导致右向左分流增加。外周阻力和体循环动脉压下降引起

右向左分流增加从而肺血流减少，这可能也是某些缺氧发作的原因。

4. 临床表现 法洛四联症是最常见的发绀型先天性心脏病，与合并 ASD（法洛五联症）者临床无差异。缺氧及其后果的讨论请见本章前述"先天性心脏病的并发症缺氧"。

（1）病史：大多数患者由产前超声检查肺血或生后第1天或第1周因发现心脏杂音就诊。如果右心室梗阻严重，出生时便有发绀，随动脉导管的关闭而急剧恶化。如果梗阻程度轻，婴儿可以没有发绀，经 VSD 为左向右分流，偶然会发生心力衰竭。这类患儿的右心室流出道梗阻会逐渐加重，左向右分流减少，最终漏斗部阻力和肺动脉阻力超过体循环阻力，出现右向左分流和发绀。

未经手术治疗的患儿在学习走路年龄或更大时通常有呼吸困难、费力。发绀突然加重伴随呼吸深重或缺氧发作常见于2个月至2岁。诱发因素很多，诸如感染、用力过度或夏季炎热。多发生于上午，并越来越容易发作。发生频率和持续时间差异很大，长时间发作可导致晕厥、癫痫发作以及死亡。运动时出现蹲踞现象常见于1.5～10岁未经手术治疗的患儿。但随着早期手术治疗的进行，这些问题已越来越少见。

（2）体检：发绀不严重时，生长发育可以正常。杵状指（趾）形成于3个月之后，与发绀程度有关。心力衰竭很少见，除非发生贫血或感染性心内膜炎等疾病。

视诊可见右心室搏动增强。胸骨左缘中部可触及收缩期震颤，伴粗糙的收缩中期杂音。较轻柔的杂音见于梗阻严重的新生儿或缺氧发作期间。杂音在第二心音前结束。第二心音单一。存在 PDA 或粗大侧支循环时可闻及连续性杂音。胸骨左缘和心尖部收缩早期喀喇音罕见，如存在提示以肺动脉瓣狭窄为主。

（3）X线胸部平片：整体心脏大小多为正常，侧位片可显示右心室扩大。有些病例可见右位主动脉弓。肺血少，肺动脉段凹陷，心尖上翘，呈靴形心。小婴儿可能仅表现肺血减少。

（4）心电图：QRS 电轴右偏，为+90°～+210°。右心室肥厚，右胸导联 R 波增高、左胸导联 S 波加深。有些病例有右心房肥厚。

（5）超声心动图：二维超声心动图能够显示四联症各解剖成分及冠状动脉异常等合并畸形。

（6）血流动力学及其他实验室检查：手术前要自始至终定期测量血红蛋白、血细胞比容及脉搏血氧饱和度，以确定红细胞增多症的程度、尽早发现贫血，这与发绀程度有关。发绀很常见，尤其是2岁以下的患儿，并有可能引起脑血管意外。血小板计数和凝血分析在未经手术治疗的大龄患者很有意义，特别是对于已准备手术治疗的患者。对严重持久的红细胞增多症患者还要测量血清尿酸水平。

（7）心导管：在越来越多的中心，超声心动图检查（尤其在新生儿和婴儿）在描述右心室流出道和近端肺动脉形态、除外合并肌部 VSD 以及探查近端冠状动脉上，可以作出明确诊断，从而诊断性心导管和造影检查已不像以前那样是必需的术前检查。

心导管检查中，右心室压力与左心室和主动脉压力相同，肺动脉压力正常或低于正常。仔细向右心室回撤导管，测量到梗阻部位的狭窄程度。导管进入到肺动脉会严重减少肺血流量，必须严密观察有无缺氧发生。由于右向左分流，体动脉血氧饱和度下降。如卵圆孔开放或存在 ASD，房水平还有右向左分流或双向分流。选择性双向右心室造影可以显示梗阻部位、肺动脉的连续性和大小、VSD 的大小和位置。手术前如果超声心动图检查和主动脉造影未能显示冠状动脉，则应行选择性冠状动脉造影。磁共振成像能够清楚地显示肺动脉解剖，特别是在肺血减少和肺动脉无融合的患者（图73-30）。

5. 内科治疗 虽然法洛四联症必须手术治疗，但是内科治疗在术前和术后都非常重要。严重发绀的新生儿在手术前静脉输入前列腺素以保持动脉导管的开放是非常有益的。术前要监测血细胞比容和血红蛋白，铁缺乏性贫血应立即治疗以预防卒中的发生。发热或其他可能引起脱水的疾病以及可能的血栓形成均应立即治疗。

治疗婴儿缺氧发作首先使患儿保持膝胸卧位、吸入高浓度氧气、注射吗啡，如酸中毒不能立即自行缓解，要静脉注射碳酸氢钠和α肾上腺素受体阻滞药。普萘洛尔（心得安）可以用于预防缺氧发作。

细菌性心内膜炎是严重的并发症，尤其对于

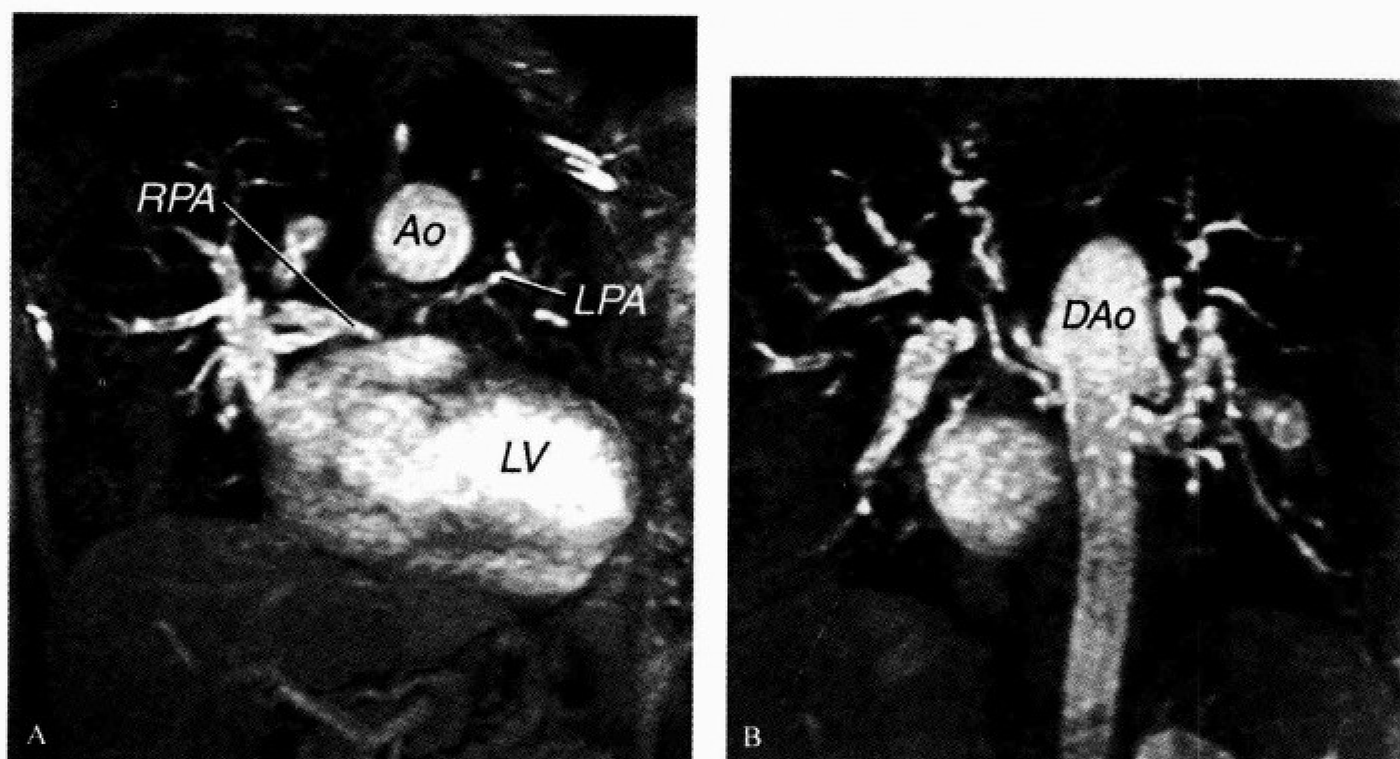


图 73-30　法洛四联症、肺动脉闭锁术前 MRI

患者女性，33 岁。A. Gadolinium 增强的 MIP 三维 MRA 冠状位图像显示左肺动脉（LPA）与右肺动脉（RPA）之间无连接。B. 降主动脉（DAo）MIP 图像显示多条体肺侧支。摘自：Geva T，Sahn DJ，Powell AC. Magnetic resonance imaging of congenital heart disease in adults. Prog Pediatr Cardiol，2003，17：21-39

有体肺动脉分流的患者。必须要保持牙齿卫生，必要时预防性使用抗生素（见第 81 章）。

6. *外科治疗*　过去法洛四联症的手术方式有姑息或根治术。使用体肺动脉间的分流术治疗法洛四联症可以称得上是有效治疗小儿心血管疾病的开端。1950 年开始出现开心手术，法洛四联症是首先被修复的畸形之一。这些年来，根治术的年龄逐渐下降，许多中心能够在任何年龄实施。目前姑息手术方式为改良 Blalock-Taussig 分流，在锁骨下动脉与同侧肺动脉之间建立连接血管，通常选择主动脉弓的对侧。即使在新生儿期，4mm 的血管 1 年通畅率在 90%以上。

外科手术要矫正肺动脉狭窄、修补 VSD，通常采取右心室切口，切除漏斗部异常肌肉，心包片加宽狭窄的漏斗、肺动脉瓣和主肺动脉。修补 VSD 时注意勿伤及传导束和冠状动脉。卵圆孔未闭在围手术期向左心房开放，可以起到右心减压的作用，但如果是真正的 ASD（法洛五联症），应予修补，因为手术后随着右心室功能的恢复，会出现左向右分流。法洛四联症、肺动脉闭锁中肺动脉发育较好的病例，可以修补 VSD，使用外通道（通常是同种带瓣主动脉）连接右心室与肺动脉。如果在 7～8 岁前手术，很可能随身体的长高，需要再次替换外通道。法洛四联症或肺动脉发育不良和（或）无融合需要个体化制定手术方案，通常需要行发育不良血管的球囊扩张术、无融合血管的融合术，以期最终能够使用外通道及修补 VSD 达到根治。有些患者肺动脉狭窄对高压球囊扩张的阻力很大，切割球囊可以有效地加强扩张效果。目前在许多中心，法洛四联症的手术及近期死亡率已经很低。Kirklin 及其同事在 20 世纪 80 年代初报道，5 岁患儿手术死亡率为 1.6%、1 岁患儿为 4.1%。Boston 儿童医院 1973—1990 年 330 例 1 岁以下患儿手术死亡率为 4.2%，1984—1990 年仅为 2.5%。远期并发症有残余外周肺动脉狭窄、细小 VSD 残余分流、主动脉瓣反流（罕见）。MRI 在评价残余解剖异常方面是超声心动图很好的补充，特别是对于远端肺动脉结构（图 73-31）。远期生存者可能出现房性或室性心律失常，后者多见，并仍有患感染性心内膜炎的风险。

Mayo Clinic 医师于 1950 年最早使用氧和器

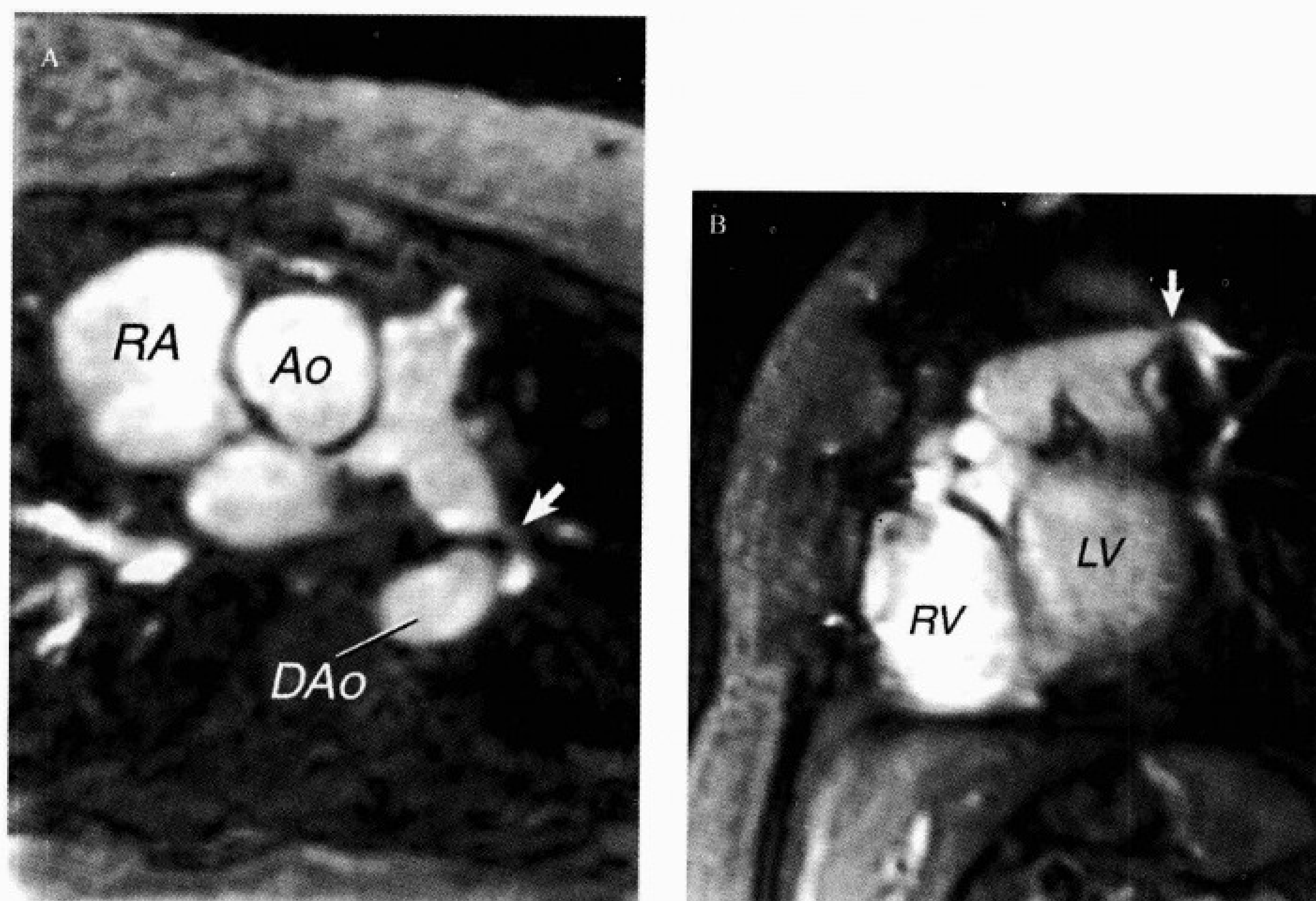


图 73-31 法洛四联症根治术后 MRI(一期 Pott 分流术)

A. Pott 分流部位左肺动脉重度狭窄(箭头所示);B. 显示左肺动脉上下缘狭窄(箭头所示)。摘自:Geva T, Sahn DJ, Powell AC. Magnetic resonance imaging of congenital heart disease in adults. Prog Pediatr Cardiol, 2003, 17: 21-39

泵修复法洛四联症,他们报道了外科手术16 230d生存者的随访结果,最低随访时间为 30 年。32 年实际生存率为 86%,按接受手术年龄分组,<5 岁、5～7 岁、8～11 岁各组生存率分别为 90%、93%、和 91%。32 年间心源性猝死 10 例。以前使用的姑息手术(Waterston 或 Pott 分流)与死亡率高相关。20 世纪 80～90 年代及以后出生的患儿手术时间更早、使用姑息手术更少,预计手术效果会更好。

(三)Ebstein 畸形

1. 病理学　在此畸形中,三尖瓣前叶在瓣环的位置正常,隔叶和后叶不同程度地向下移位。右心室近端部分壁薄、与右心房相连,功能右心室小,由心尖部和右心室漏斗部构成。乳头肌和腱索畸形,连接受累瓣叶与右心室壁的方式变异非常大,通常瓣叶组织与右室心内膜有多方向直接连接。

大多数病例存在心房间交通,通常为卵圆孔未闭。除了主要传导通路的常规连接方式外,右心房与右心室间还有心肌组织相连续。Ebstein 畸形的发生与母亲孕期接触锂有关,但危险比率尚不清楚。

2. 病理生理学　由于右心室的一部分合并入巨大的右心房,右心室减小,导致右心室充盈受阻。畸形的三尖瓣常常伴有反流和流经卵圆孔的右向左分流。围生期肺血管阻力高,三尖瓣反流可以很重,导致右心房压升高,如卵圆孔仍处于开放状态,患儿会出现严重发绀。随肺血管阻力的下降,右向左分流减少,血氧升高。大孩子可能出现右心衰竭伴水肿和(或)腹水。

3. 临床表现

(1)病史:约有一半的患者在婴儿早期出现发绀和右心衰竭的症状,其余在儿童期表现为心脏杂音和X线胸片异常,但无症状,长大后随病情进展逐渐出现症状。最常见的症状为劳力后呼吸困难,20%～30%的患者由于室上性心律失常引起心悸。少数房间隔完整的患者可能由于心律失常或心排血量低而出现晕厥。

(2)体检：肺血管阻力高的新生儿有严重发绀，较大婴儿和儿童发绀和杵状指(趾)轻微。仅少数无 ASD 或卵圆孔未闭的患者不伴发绀。即使心脏扩大非常显著，也不伴有心前区搏动增强。肝脏增大，颈静脉搏动可能增强。低位胸骨左缘可闻及三尖瓣反流的全收缩期杂音，可能伴三尖瓣狭窄的“糙乱”的舒张期杂音。第一心音分裂、响亮，第二心音固定宽分裂，并常可闻及响亮的第三、第四心音，尤其是在老年患者。

(3)X 线胸部平片：心脏大小差异很大，但通常巨大，是由于右心房扩大所致。发绀患者可见肺血相应减少。

(4)心电图：高尖 P 波常见，伴 P-R 间期延长，右心室传导延迟或完全右束支传导阻滞。约 10%的患者可见 Wolff-Parkinson-White 综合征(短 P-R 间期及 QRS 波起始部不清晰或 Delta 波)。

(5)超声心动图：二维超声心动图对诊断非常有意义(图 73-32)，确定畸形存在、描述三尖瓣下移程度及评价三尖瓣反流严重程度。观察新生儿的肺动脉瓣，以区分解剖性肺动脉闭锁与严重三尖瓣反流伴肺血管阻力高引起的肺动脉瓣不开放。



图 73-32 三尖瓣(TV)Ebstein 畸形患者胸骨旁二维超声心动图

三尖瓣与室间隔和右室心尖部之间有大量连接。LV. 左心室；LA. 左心房

(6)心导管：导管检查的风险通常比较高，因为时常发生心律失常，因此操作要非常小心谨慎、必要时及时行心脏电转律。超声心动图对大多数病例可以提供充足的诊断，已很少需要行心导管检查。

通常房水平出现右向左分流。右心房压力升高。只有当导管进入到心尖部和流出道时才能够记录到典型的右心室压力波形。由右心室回撤导管记录心内 ECG，可以显示在某一区域 ECG 为心室波形，但压力为心房波形，这一方法不是完全确实可靠的，但它可以很好地证明三尖瓣下移伴部分房化右心室形成。

4. *自然病程与预后* 这畸形的自然病程差异很大。在一项 50 例新生儿的研究中，9 例(18%)于围生期死亡，15 例(9 例血流动力学恶化、5 例猝死、1 例非心源性)远期死亡，10 年实际生存率 61%。另一项研究中包括了渡过新生儿期的大孩子，47 岁时的生存率为 50%。心功能在 NYHAⅢ～Ⅳ级、心胸比>65%以及心房颤动预测预后不良。对 72 例未手术治疗的成人患者自 25 岁开始随访，20 年后存活 41%。虽然可以由多因素推断预后，但隔叶下移程度与室间隔长度的比值与生存率相关性良好。

生存到成人阶段的妇女，如果没有心律失常和发绀，可以正常妊娠和分娩。

5. *内科治疗* 内科治疗根据就诊时病情的严重程度和年龄而定。对围生期出现发绀的患儿，最好的选择是等待肺血管阻力下降。对严重缺氧者使用 PGE_1 保存动脉导管的开放可能起到挽救生命的作用。使用一氧化氮减低肺血管阻力能够减少右向左分流、促进氧和。1 周以上仍持续严重发绀提示除 Ebstein 畸形外，合并肺动脉狭窄或闭锁。

对心律失常的患儿应行电生理检查，对致残性或危及生命的心律失常应考虑射频消融术，其初始成功率为 80%，但有 30%复发。对有右心衰竭的大孩子可尝试给予地高辛和利尿药等药物，但这种病情恶化程度通常认为是手术干预的指征。

6. *外科治疗* Ebstein 畸形的外科治疗还存在很大问题。围生期肺血管阻力还很高时，观察等待可能是最好的方式。如果肺血管阻力下降后，患儿仍有严重低氧血症(饱和度<75%)，可以实施 Blalock-Taussig 分流姑息手术，以增加肺

血、改善低氧血症、维持生长到能够考虑其他手术方式的年龄。对仍有严重低氧血症的患儿，可以分三期手术，第一次做Glenn吻合，连接上腔静脉到右肺动脉，下腔静脉血液仍经右心房、右心室进入肺动脉。另一更具权威性的术式是改良Fonton手术，通常用于单心室患儿以改善其低氧血症。这一术式也被用于Ebstein畸形的治疗，方法是缝闭三尖瓣和卵圆孔，将全部体静脉血液引流入肺动脉而绕行右心室，这在小样本的患者中取得了成功。

更常用的手术方法是重建三尖瓣或使用人工瓣行瓣膜置换术。Mayo Clinic在20年的时间里手术治疗了189例患者，其中12例(6.3%)住院死亡，10例远期死亡。术后随访1年以上的患者中有90%的心功能在NYHA Ⅰ和Ⅱ级。最近，推出了许多新方法，将下移的三尖瓣瓣叶复位到正常位置从而重建正常形态的右心室，或垂直缝合房化右心室以减少其大小并移植三尖瓣瓣叶(图73-33)。改良手术方式在危重症新生儿的近中期效果非常令人鼓舞。但鉴于轻症患者可以较好地生存到成人阶段，因而对无症状或轻微症状的患者如何确定新型手术方式的指征还存在争议。

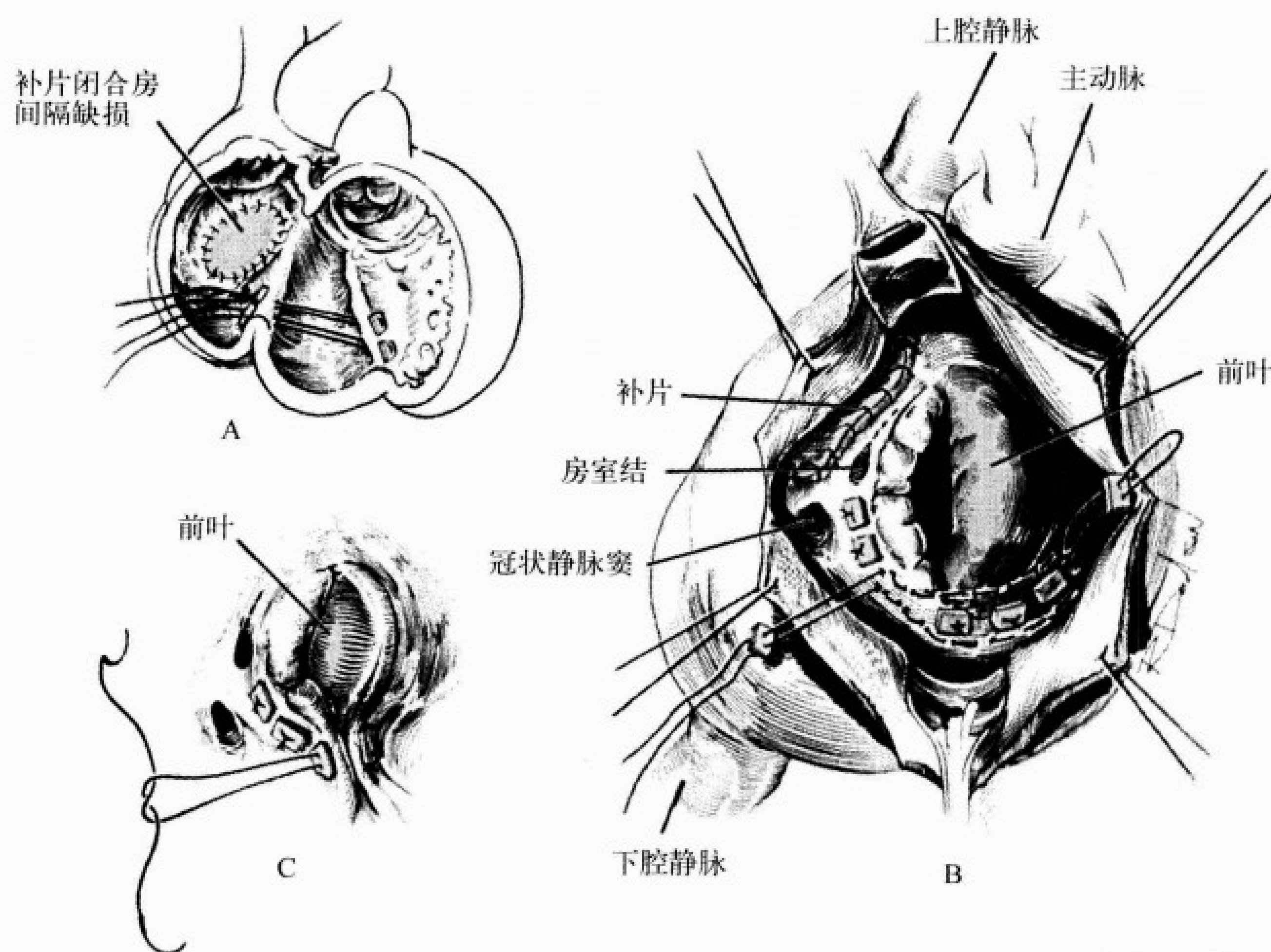


图73-33　Danielson术式矫治Ebstein畸形

A. 前方剖面图，补片修补房间隔缺损，加垫片缝合后叶于瓣环上，同时折叠房化右心室。B&C. 右心房面示意图显示瓣环成形缝线穿过两个垫片。将这样的缝合方式打结后，可以减少三尖瓣扩张的程度，从而使较大的前叶与较小的后叶和隔叶构成功能一致的瓣叶

八、肺静脉异常连接

完全性肺静脉异位引流：

1. 病理学　所有肺静脉最终汇入体静脉或右心房称为完全性肺静脉异位引流(图73-34)。通常肺静脉出肺后在左心房后方汇合为一腔室样结构，再由一支胚胎期残存的血管连接至异常部位，有时引流部位为两个或多个。

如左主静脉残留，引流途径为向上流入无名静脉，再经上腔静脉汇入右心房；或向下经永存左

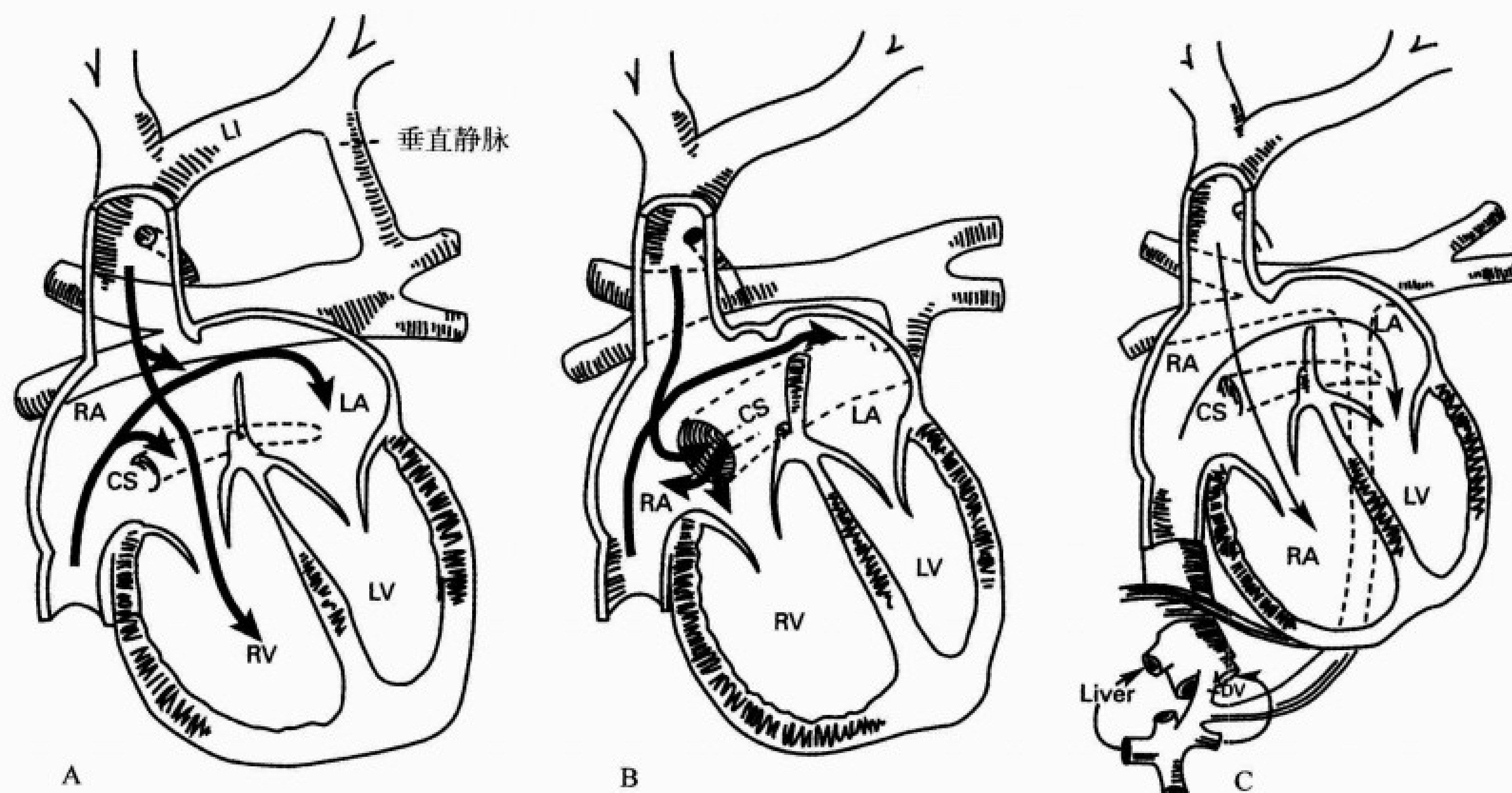


图 73-34　三种常见完全性肺静脉异位引流

A. 与头臂(无名)静脉(LI)连接;B. 与冠状静脉窦(CS)连接;C. 与膈肌下静脉导管(DV)连接。RA. 右心房;RV. 右心室;LA. 左心房;LV. 左心室

上腔静脉和冠状静脉窦汇入右心房。如右主静脉残留,异位引流入上腔静脉、奇静脉或直接入右心房。这些类型通称心上型和膈肌上型,很少合并肺静脉狭窄。如引流部位在膈肌下方门静脉或下腔静脉,肺静脉共同腔发出的异常静脉伴随食管进入腹腔,连接到静脉导管、门静脉或胃左静脉。几乎所有的膈肌下型均有肺静脉狭窄。

所有的完全性肺静脉异位引流均有卵圆孔未闭。与右心房室相比,左心房室相对较小,但就绝对大小而言在正常范围。如果不合并多脾或无脾综合征,则很少合并其他畸形。

2. 病理生理学　在这一畸形中,所有肺循环和体循环的血都回流至右心房。在膈肌下型新生儿,由于出生后肺阻力下降,肺血增加过多,加之狭窄导致血流受阻,使肺静脉压力显著升高,并进一步引起肺阻力升高。如动脉导管持续开放,肺血管阻力高出体血管阻力时将导致右向左分流。动脉导管关闭后,肺阻力升高导致右心室压力升高,右心室功能不良时右心房压力升高,房水平右向左分流产生严重的低氧血症。

膈肌上型无梗阻的大孩子肺阻力通常较低,肺血很多,所有的肺血和体循环血在右心房混合,血氧饱和度相对较高,生理改变与 ASD 伴轻度发绀相似。

3. 临床表现

(1)完全性肺静脉异位引流伴肺静脉梗阻:这类新生儿有发绀,并且可以很严重,呼吸困难。症状常发生于出生 12h 后,藉此可与呼吸窘迫综合征鉴别。除呼吸困难外,还有喂养困难和心力衰竭征象。

体检多无明显异常发现,心脏搏动无增强、没有震颤,第二心音可能分裂,肺动脉瓣成分增强。通常没有明显杂音。

(2)完全性肺静脉异位引流不伴肺静脉梗阻:患儿出生时可能有短暂的呼吸困难,但通常无症状。1 岁之内出现典型表现,如呼吸困难、喂养困难,反复呼吸道感染。发绀通常轻微,可能不为临床察觉。其他患儿可能无症状仅有心脏杂音。

心脏体检发现与右心血流增加的 ASD 相似,右心室搏动及颈静脉搏动增强,肝脏增大发生早。右心室搏动弥散。第二心音分裂,相对固定,肺动脉瓣成分增强。常有胸骨左缘 3 级收缩中期杂音,剑下闻及舒张中期隆隆样杂音和第三心音、第四心音。肺内可能闻及啰音,眼周水肿常见。偶

尔可闻及肺静脉的连续性杂音。

(3)X线胸部平片：无梗阻型表现为心脏扩大，肺血增多。肺水肿少见。经无名静脉回流者引起两侧中上纵隔增宽，典型征象称为“雪人征”和“8”字征。梗阻型心脏大小接近正常，有非常明显的肺水肿，肺野呈颗粒状，可藉此与新生儿呼吸窘迫综合征相鉴别。

(4)心电图：电轴右偏，右心房、右心室肥厚，右胸导联常呈 qR 型。

(5)超声心动图：超声心动图及 Doppler 彩色血流显像能够明确诊断这一畸形及引流部位。无梗阻时右心通常扩大，左心虽然常常受到右心压迫，但通常大小正常。梗阻型患者有严重肺高压征象。

(6)心导管：如超声心动图不能明确引流位置(单一或多个)则需行导管检查。引流部位的血氧饱和度升高，两侧心腔血氧相近。肺动脉压力不同程度升高，在有肺静脉或肺血管梗阻时可高于体动脉压力。肺毛细血管楔嵌压升高程度与肺静脉梗阻程度相关。心房间交通很少有梗阻，如存在梗阻时可行房间隔切开术。肺动脉造影可以显示肺静脉的异常连接。如果导管可以进入肺静脉共同腔造影，则可以满意地显示其走行及所有梗阻部位。

4. *自然病程与预后*　自然病程随肺静脉血液回流梗阻的程度而差异很大。围生期就出现严重发绀和呼吸窘迫的患儿通常引流部位在膈肌下，应急诊手术否则会很快死亡。

心上型异位引流伴某种程度的梗阻和肺动脉高压会出现呼吸急促、喂养可能、体重增长较正常缓慢，对呼吸道感染耐受很差，有时也需要急诊手术治疗。

无肺静脉梗阻的患儿左向右分流量大，发绀轻，静息或运动时没有或仅有轻微症状。如未经手术治疗，有发展成肺血管病变的危险。

5. *内科治疗*　有严重发绀和呼吸窘迫的新生儿吸氧、呼吸机和 PGE_1 治疗可以短时应用，但能否生存取决于外科手术。轻度肺动脉高压但生长缓慢的患儿可半择期手术。无肺动脉高压、杂音及体征与 ASD 相似者可以更宽松地选择手术时间，但等待也无益处，许多医学中心提倡也予早期手术治疗。

6. *外科治疗*　完全性肺静脉异位引流矫治术需要修复：①左心房与肺静脉间建立宽阔的连接；②阻断肺静脉与体静脉的异常连接；③关闭心房间交通。

心上型引流到左头臂(垂直)静脉、心下型引流到门静脉或下腔静脉者手术矫治方法是在左心房后部与横向的肺静脉共同腔之间做宽阔的吻合，关闭扩大的卵圆孔，与结扎 PDA 相同，结扎上行或下行的连接体、肺静脉的异常血管。

引流部位在冠状静脉窦的手术方法为在冠状静脉窦与左心房之间的共同房壁上开窗，用心内补片将冠状静脉窦引流到左心房，同时封闭心房间交通。

引流部位在右心房的手术方法为切开房间隔，用补片将肺静脉开口隔入左心房。

混合型完全性肺静脉异位引流需要特殊的手术技术和个体化的手术方案。有症状的混合型新生儿手术死亡率略高。这类畸形确定引流位置较为困难，MRI 技术在这个方面很有优势，可以减少对导管检查的需要或缩短导管检查时间(图73-35)。

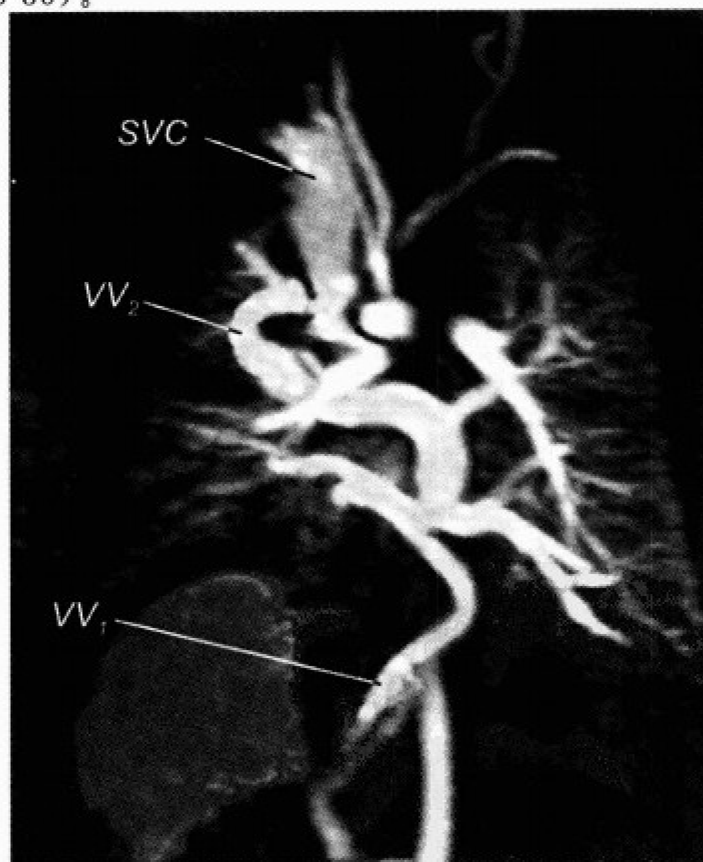


图 73-35　混合型梗阻型完全性肺静脉异位引流新生儿三维 MRA

经一支垂直静脉(VV-1)到膈肌下进入门静脉，经另一支垂直静脉(VV-2)进入右上腔静脉(SVC)。引自：Tal Geva，MD

虽然无梗阻的大孩子手术效果非常满意，直到现在有梗阻的新生儿手术仍存在很多问题。20世纪60～70年代初，外科死亡率超出50%；70～80年代随外科技术的进步，死亡率减少到10%～20%；最近手术疗效仍在不断改善，Boston儿童医院在80年代晚期的一组资料中显示，27例患儿无死亡病例，远期效果也相当不错，平均随访87个月，98%的患儿存活。

共同肺静脉腔与左心房后壁吻合通畅的患儿远期预后非常好。有梗阻的患儿左心房往往较小，吻合可能更为困难，远期可能发生一支或多支肺静脉梗阻，解除方法可选择球囊扩张及支架置入术或再次手术修复。

九、心脏结构的位置异常

(一)定义及命名

节段性分析法是诊断复杂性先天性心脏病很好的方法，能够有序和有效地确定心腔、瓣膜和大血管的解剖和血流动力学的相互关系。为更好地理解这一方法，需先做某些定义。内脏位置描述为正位、反位或不定位。正位(S solitus,)指所有器官正常位置，如胃和脾脏在左侧、肝脏右侧优势、右肺三叶、左肺二叶。反位(I iuversus,)指器官与正常位置呈左右镜像关系。既不是正位也不是反位时，称为不定位(A ambiguus,)，常见于无脾或多脾综合征。

心房位置总是与身体位置一致(心房正位时形态学右心房在左心房右侧，心房反位时形态学右心房在左心房左侧)。房室通道由三尖瓣、二尖瓣和房室通道间隔组成，连接心脏的心房部和心室部。房室瓣总是作为其开放的心室的一部分，可以正位、反位和不定位。

心房-心室(AV)和心室一动脉(VA)连接关系或类型描述何种血液由哪个心腔流入哪个心腔。心房一心室或心室一动脉连接可描述为协调(如右心房到右心室、左心室到主动脉)或不协调(如右心房到左心室、左心室到肺动脉)或需要特殊描述。心房不在侧面的房室连接多为不定位。单心室描述为双入口、右/左侧房室连接缺如。特殊的心室一动脉连接或类型描述有双出口、单出口心室一动脉连接。心房一心室或心室一动脉的连接方式表明连接的结构：房室通道和漏斗部/圆锥部。心房一心室连接方式可以正常、通畅、狭窄、未开口、闭锁、双孔、骑跨、跨立。心室-动脉连接方式应描述漏斗部或圆锥部的位置和发育情况，该部分虽然与右心室连接为一体，但并不是右心室固有的一部分，可描述为肺动脉瓣下、主动脉瓣下、发育不良、双侧存在或缺如。

心室的位置描述为右袢或左袢。形态学右心室在形态学左心室右侧时，心脏的心室部分为右袢(d loop,D)，称为心室未转位或正位。心室关系相反时称左袢(l loop,L)，心室转到相反的位置。这一关系与内脏或心房的位置及心脏或其腔室在胸腔的位置无关。

大动脉可能偏离正常的前后或左右位置关系。正位(S)或正常位置的大动脉(normally related great arteries,NRGAs)，主动脉起始部在肺动脉瓣的右后。反位(I)是指前后位置关系不变，但主动脉在肺动脉左侧。大动脉转位(tran sposition of the great arteries,TGA)的主动脉发自解剖右心室，肺动脉发展解剖左室，通常主动脉起始部在肺动脉前方。

主动脉起始部在肺动脉右侧称右位型大动脉转位(d-transposition,D-TGA)(见下述完全型大动脉转位)；主动脉起始部在肺动脉左侧称为左位型大动脉转位(lerotran sposition,L-TGA)(见下述先天性矫正型大动脉转位)。

大动脉位置关系既不是完全转位，也不正常时称为大动脉异位(malposition of the great arteries,MGA)，根据两大动脉起始部侧位上的位置关系，分为右位型和左位型，常有房室连接异常，一支大动脉从对应心室发出，另一支从同一心室(或者说不适当的心室)发出，例如右心室双出口(double-outlet right ventricle,DORV)或左室双出口(double-outlet left ventricle,DOLV)。还有一种情况称为解剖矫正型大动脉异位，心室-动脉连接正常，但主动脉在肺动脉前方，从而心室-动脉衔接方式异常：双动脉下圆锥或主动脉下圆锥，血流动力学可以正常或异常，取决于房室连接。

(二)节段分析诊断法

节段分析诊断法是正确诊断复杂先天性心脏病非常有价值的方法，并且与心脏位置无关。按照如下顺序判断：①右心房、左心房的位置及其连

接静脉；②右心室、左心室的位置及其连接心房；③房室瓣与心室的衔接方式；④大动脉的位置及其与心室的连接关系；⑤圆锥的位置及形态。另外，还要检查各节段之间及内部的畸形。

心房位置的判断可以利用其与腹部内脏器官的高度一致性。腹部器官正位(S)时，肝脏在右侧，右心房也总是在右侧；腹部器官反位(I)时，肝脏在左侧，右心房也总是在左侧。内脏器官不定位(A)时，肝脏可以在身体中线两侧几乎对称，心房可以是正位、反位或两侧心房解剖学特征相同，同为右心房或同为左心房(见图12-4)。心房不定的患者60%肝脏对称，其他患者肝脏一侧优势，"伪装"成心房正位或反位。

两侧心房均为右心房特征称为"右心房异构"或"双侧右心房"，有时伴无脾综合征。两侧心房均为左心房特征称为"左心房异构"或"双侧左心房"，有时伴多脾综合征。

过度曝光的胸部X线平片或支气管造影可以显示支气管的位置，这能够准确提示心房位置。但最准确的方法应该是二维超声心动图及Doppler血流显像，下腔静脉肝段通常进入右心房，这一征象及上腔静脉、冠状静脉、肺静脉、房间隔及心耳的结构及连接可以很容易的探查清楚。

另外，ECG可以提示心房位置，向上、向左的P波向量提示左心房异构和多脾。外周血涂片的Howell-Heinz和Howell-Jolly小体是右心房异构和无脾的特征性发现。

高质量选择性双向造影和二维及彩色Doppler血流显像对于判断房室、心室和心室一动脉连接关系非常重要。用如下顺序描述各节段的组合：①内脏、心房或支气管的位置；②心室袢；③大动脉的关系。这些可以放在圆括号内，前面写明心室一动脉连接的缩略词，例如，TGA，DORV，或单心室(SV)。合并畸形诸如VSD、肺动脉闭锁和三尖瓣跨立等在圆括号后面罗列。这样，典型的大动脉转位、心房正位、心室右袢、主动脉发自右心室且行于肺动脉右侧、室间隔完整(intact ventricular septum，IVS)，可以描述为TGA(SDD)、IVS。典型的矫正型大动脉正位、心房正位、心室左袢、主动脉发自解剖右心室且行于肺动脉左侧、有VSD及肺动脉狭窄(PS)，描述为TGA(SLL)、VSD、PS。无论心脏在胸腔的右侧或左侧(右位心、左位心)，这一描述均为心房正位的大动脉转位。需要说明的是，描述心脏在胸腔的位置与心内结构或大动脉连接无关。

(三)左位心、右位心、中位心

心尖的位置指示左位心、右位心或中位心。目前已经倾向于不再使用镜面右位心、单发右位心等描述方法，理由是这只描述了心脏在右侧胸腔，并没有提供更多的重要信息。而是使用右位心(Dextrocardia)描述所有在右侧胸腔的心脏，之后再描述内脏心房的位置。心脏被牵拉或推挤到右侧胸腔的情况有：大面积肺不张、右肺发育不良、膈疝、膈肌抬高、胸腔积液、梗阻性肺气肿、气胸，描述时选用适当的词语。"单发左位心"指心脏在左侧、心房反位或不定位，还要描述内脏位置。完全内脏反位的右位心在活产儿的发生率为2/10 000，其中先天性心脏病的发生率较低，约占3%。内脏位置正常或不定位的右位心发生率很少，约为0.5/10 000，但其中先天性心脏病的发生率非常高，可达到甚至超过90%。由此可以估算出约12%的右位心先天性心脏病患者为内脏心房反位，在大系列的尸检报道中这一数据为18%。约50%的右位心先天性心脏病患者心房正位，其余30%心房不定位。右位心患者心室左袢最常见，在心房反位时为80%。心脏多为复杂畸形，但也可能是简单畸形。常见畸形及其发生比例为：大动脉转位50%～75%、右心室双出口10%～18%、VSD60%～80%、单心室15%～40%、肺动脉狭窄或闭锁70%～80%。约3/4的大动脉转位为矫正型。法洛四联症很少见。1/3右位心患者和几乎所有的心房不定位患者为多脾或无脾。Kartagener综合征(心房反位、鼻窦炎、支气管扩张症三联征)是由于纤毛运动受损引起，在心房反位的右位心中发生率为20%。单发左位心在活产儿的发生率为0.6/万，其中90%有心脏病，心房反位占15%，其他为心房不定位，无脾与多脾或副脾的比例分别为2.5:1和1.5:1，合并畸形较右位心复杂、严重。中位心是心脏位置的另一种变异，或者说成为右位心和左位心的一种变异。

(四)右位型大动脉转位

1. 定义　主动脉和肺动脉与室间隔的位置异常，主动脉发自右心室，肺动脉发自左心室(心

室一动脉连接不一致)。

2. 病理学 大多数病例心房内脏正位(S),房室连接一致,右心室在左心室右侧(右袢,D)(图 73-36)。主动脉在肺动脉右侧(右位,D)、前方。小婴儿常有限制性卵圆孔未闭和 PDA,约一半的患者室间隔完整,10%的 VSD 很小,其他伴较大或多发 VSD。

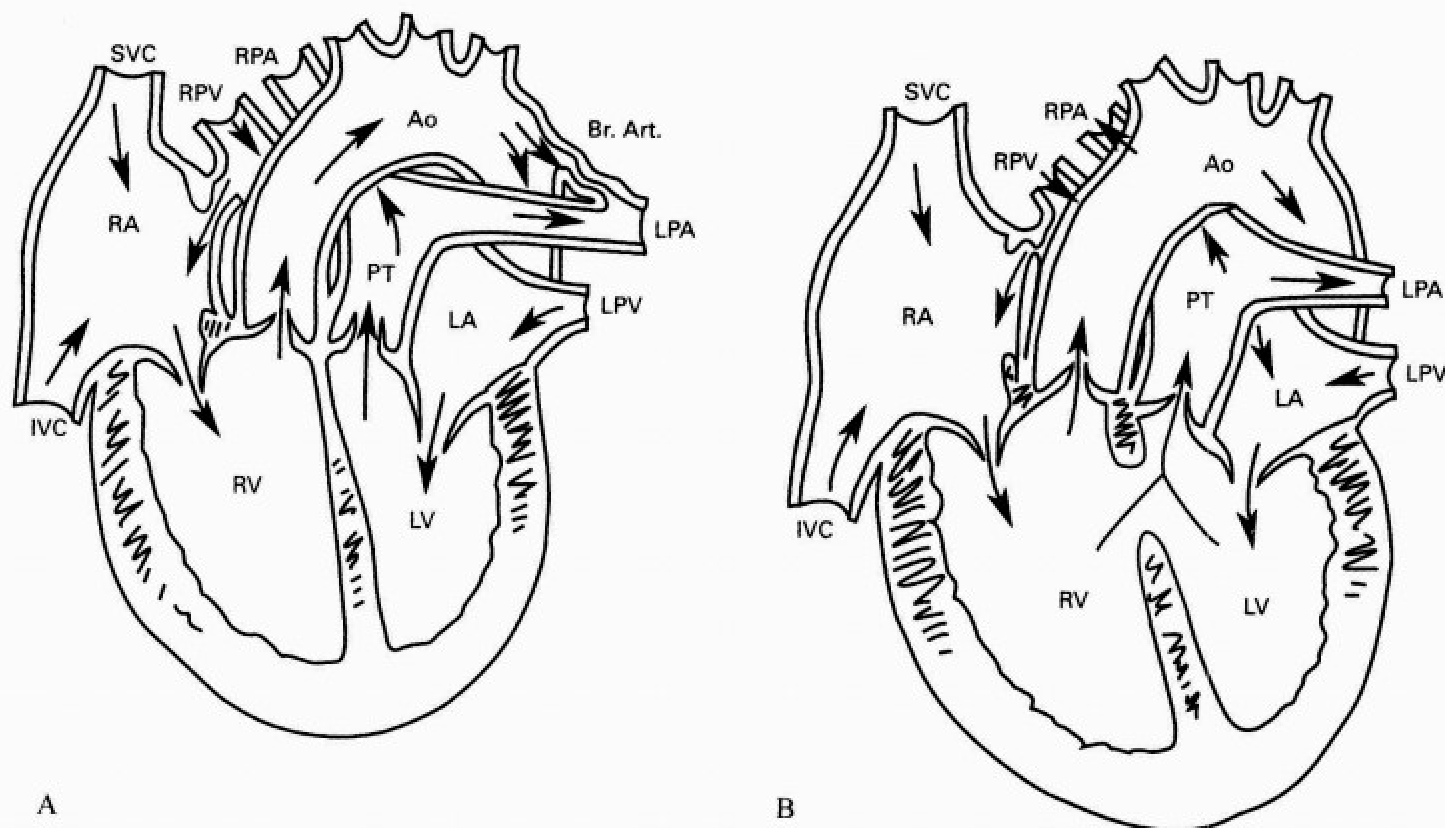


图 73-36 完全型大动脉转位

A. 伴室间隔完整,卵圆孔未闭、支气管动脉扩张;B. 伴室间隔缺损不伴肺动脉狭窄。SVC. 上腔静脉;IVC. 下腔静脉;RA. 右心房;RV. 右心室;Ao. 主动脉;LA. 左心房;LV. 左心室

明显的肺动脉狭窄很少见于室间隔完整的新生儿,但由于右心室在继续维持体循环,肺动脉狭窄将会出现在大约 1/3 的患儿,通常程度较轻,由于室间隔突入左心室流出道所致。伴 VSD 患者约 1/3 有左心室流出道狭窄(肺动脉狭窄),原因有漏斗间隔异常左移、左心室流出道隔膜或嵴、二尖瓣前叶异常贴近室间隔、肺动脉瓣狭窄畸形、VSD 周围心内膜形成的瘤样结构。

冠状动脉通常发自与肺动脉相邻的冠状窦,即右冠状动脉起自右侧冠状窦,左冠状动脉起自左侧冠状窦并发出前降支和回旋支。高压性肺血管病变可能发生的非常早,即使是在室间隔完整、最初肺动脉压低的患者。右位型大动脉转位、心房正位、心室右袢[TGA(SDD)]患者中有 3/4 或者更多没有合并畸形或者合并简单畸形(VSD、ASD、PDA、肺动脉瓣狭窄),本章不讨论其他合并复杂畸形的情况。

3. 病理生理学 体、肺循环重新排列:体静脉血又回到体动脉、肺静脉血又回到肺动脉,没有混合和交换。如患儿能够生存,必须在两个循环之间有交通:卵圆孔未闭、PDA 或 VSD。血流动力学取决于存在的缺损,尤其是体肺循环血流混合量。右心室是体循环心室,承受体循环压力。

4. 临床表现 大动脉转位占先天性心脏病的 3%~4%(见表 73-1)。男性多见,男/女比例为 2~3∶1。

(1)病史:室间隔完整的婴儿表现为严重的发绀,发生早、进行性加重,出生后 1h 内约一半的患儿有表现,到 24h 增加到 60%。在少数患儿,PDA 持续开放加上卵圆孔未闭或小 VSD 可以维持生存数周,但三个交通中任意一个关闭都会引起极其严重的低氧血症。伴有相当大小 VSD 的婴儿在 1 个月时表现为严重心力衰竭和轻度发绀。伴巨大 VSD 和严重肺动脉狭窄的婴儿生后数日内出现发绀,中度狭窄婴儿出生后 1 个月内出现发绀和轻度心力衰竭。

(2)体检:室间隔完整婴儿突出体征是严重发绀,呼吸急促、轻度呼吸困难。右心室搏动有力,低位胸骨左缘第一心音响亮。第二心音正常分裂,提示为两组半月瓣。多无明显杂音。没有粗大PDA者1周内心力衰竭征象多不明显。伴有巨大VSD的患儿多瘦小,轻度发绀或面色灰白。呼吸费力,左、右心室搏动均增强。很少有震颤。低位胸骨左缘收缩期杂音,但极少响亮或占全收缩期。心尖部典型的奔马律和舒张期隆隆样杂音。伴有VSD和中度肺动脉狭窄患儿发绀严重。

(3)X线胸部平片;室间隔完整者出生后1周内心脏大小和肺血正常或正常高限。随后基底狭窄引起肺动脉移位出现典型的“斜卵征”外形轮廓。2周及以后可见到明显的心脏扩大、肺血增多及这一特征性外形。伴有巨大VSD时,表现为全心明显扩大、肺血显著增多和“斜卵征”外形。伴有明显肺动脉狭窄时心影外形类似法洛四联症,但稍大;就临床发绀情况而言,肺血减少程度轻。4%～16%的患者为右位主动脉弓。

(4)心电图:室间隔完整者出生后2～3d的ECG表现为P波高尖,然而右心室振幅异常于1周后才出现。V_1和V_{3R}的T波持续高尖早期提示右心室收缩压接近体循环水平。大婴儿出现电轴右偏、右心室肥厚。巨大VSD伴肺血增多导致双房、双室肥厚。肺动脉严重狭窄、肺动脉环扎术后或严重PVOD时肺血减少接近正常,ECG表现为右心房或右心室肥厚。

(5)超声心动图:二维及彩色Doppler血流显像具有诊断价值。可见肺动脉发自左心室、肺动脉发自右心室(图73-37A),并显示有无VSD、房室连接是否正常、左心室流出道状况及冠状动脉类型。

(6)心导管:所有患者体动脉血氧饱和度减低,肺动脉血氧饱和度高于体动脉。右心室收缩压在体循环水平,VSD巨大或肺动脉严重狭窄时左心室收缩压也在体循环水平。两侧心房或心室间有显著压差提示间隔完整或几乎完整,但没有压差不一定说明有足够大的交通。选择性心室造影可明确诊断及相关缺损(图73-37B)。明确冠状动脉循环类型,尤其是超声心动图未能明确者。导管房间隔造孔术增加体、肺静脉的混合、降低左心房压力,对所有大动脉转位的新生儿均有益处。

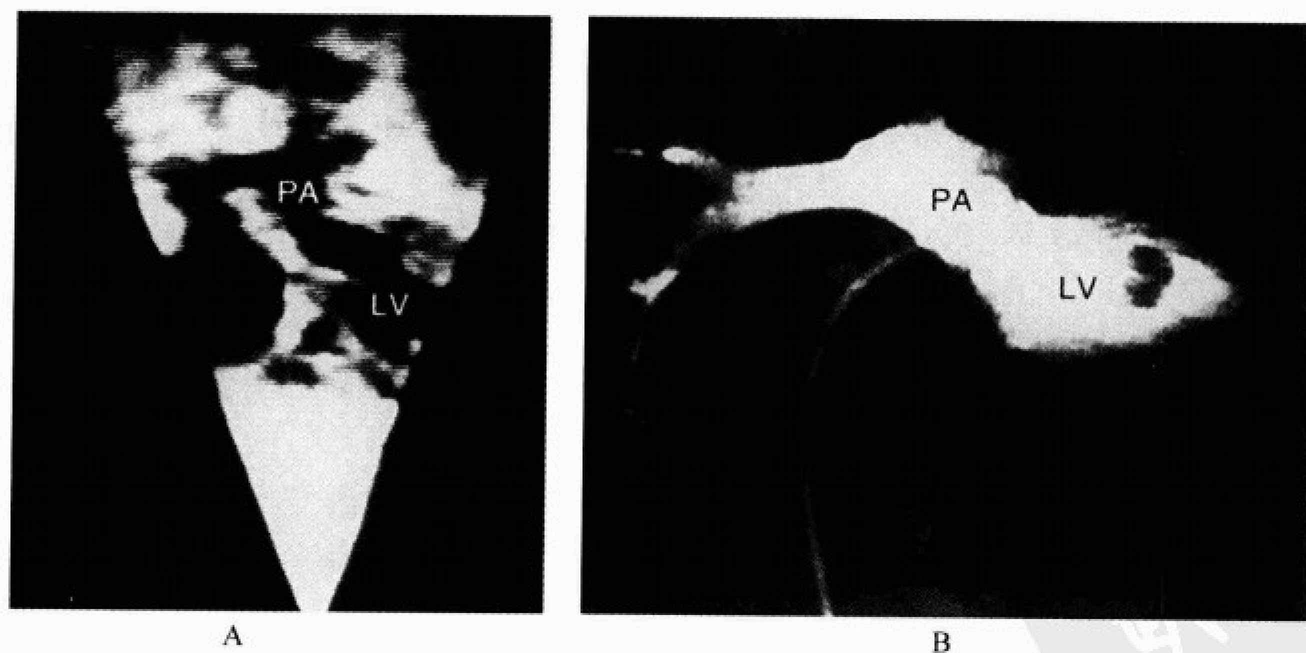


图73-37 二维超声心动图和左心室造影

A. 二维超声心动图,左心室发出分叉的大血管(肺动脉,PA),明确大动脉转位;B. 前侧位左心室(LV)造影,室壁光滑,造影剂进入肺动脉

5. 自然病程与预后 未予房间隔球囊造孔术或外科手术治疗的婴儿,50%在出生后1个月内死亡,90%在1岁以内死亡。室间隔完整者很早死于低氧血症。伴有巨大VSD者生存时间略长,但多于数月内死于心力衰竭,少数存活但发生PVOD。伴有巨大VSD及肺动脉狭窄者预后最

好，但平均寿命仅5年。有充足的心房间交通（自然的、球囊扩张术后或外科术后）时，室间隔完整的患儿可相对平稳地生存1年，由于心房间交通逐渐减小、PDA收缩或关闭、VSD缩小、肺动脉瓣下狭窄形成或出现PVOD，发绀逐渐加重。脑血管意外是2岁之内的缺氧患儿的严重并发症，几乎均见于贫血患儿，较红细胞增多症患儿多。PVOD不常见，但也可发生于1岁以内，以后逐渐增加，2岁时可达40%。VSD巨大不伴明显肺动脉狭窄的婴儿于1岁或更早会出现PVOD，成为手术矫治的禁忌。伴有VSD及显著肺动脉狭窄患儿通常有进行性加重的发绀。

姑息手术及随后的根治手术将患儿寿命延长到婴儿期和儿童期。心房调转术后的患儿还可能存在的问题有肺动脉狭窄或PVOD，以及手术相关的并发症：房水平残余分流、体/肺静脉梗阻、心律失常，猝死发生率约占3%，很可能与心律失常有关。最后，心房调转术后年龄较大的生存者出现右心室功能衰竭，可伴或不伴进行性加重的三尖瓣反流。由此提出了一个问题，即右心室能否作为体循环心室维持到青少年和成人早期阶段。

虽然有些患者存在一些并发症，但大多数远期随访结果还是很好的，Toronto的一组资料最多、时间最长，自1962年以来534例患儿接受Mustard手术，52例早期死亡（9.7%），5年生存率89%、20年生存率76%。新西兰1964－1982年一组的资料中，手术存活113例，10年、20年和28年生存率分别为90%、80%、80%，76%心功能在NYHA Ⅰ级。Senning术后随访资料较少，最近一组100例的资料中，简单TGA的13年生存率为90%，复杂畸形为78%。

6. *内科治疗*　室间隔完整患儿的第一步治疗是增加体循环动脉血氧饱和度，方法有房间隔球囊造孔术扩大心房间交通、静脉输入PGE_1以增加动脉导管的分流，后一方法应在气管插管下使用以预防与前列腺素有关的呼吸暂停。房间隔造孔术效果满意的指标是体循环动脉血氧饱和度稳定在60%，并可由二维超声心动图进一步确认。如PGE_1效果不满意、超声心动图提示心房间交通小，应考虑房间隔球囊造孔术和直接行外科动脉调转术治疗。

7. *外科治疗*　目前动脉调转术已替代了心房调转术，矫治室间隔完整的新生儿和伴有大VSD、无器质性肺动脉狭窄的年龄稍大的婴儿（图73-38）。动脉调转术应在出生后2～3周内、左心室压力较明显下降至低于右心室压之前进行。3周以后如果左心室压/右心室压之比<0.60，应首先行肺动脉环扎术，并适当加做体肺分流术，再1周之后，再次手术行动脉调转。大多数冠状动脉类型都可以修复，2.0kg的婴儿也可获得手术成功。有些医学中心的手术风险为5%～10%，但也有些仍较高。近、中期效果良好，远期效果有待进一步随访。一小组病例的运动试验研究结果显示，动脉调转术后心肺耐力良好。最常见的问题是肺动脉吻合口狭窄，狭窄严重时可行球囊扩张和支架置入术矫治。虽然预计新生主动脉瓣远期可能成为潜在的问题，但中期随访结果表明，发生有血流动力学意义反流的可能性不大。

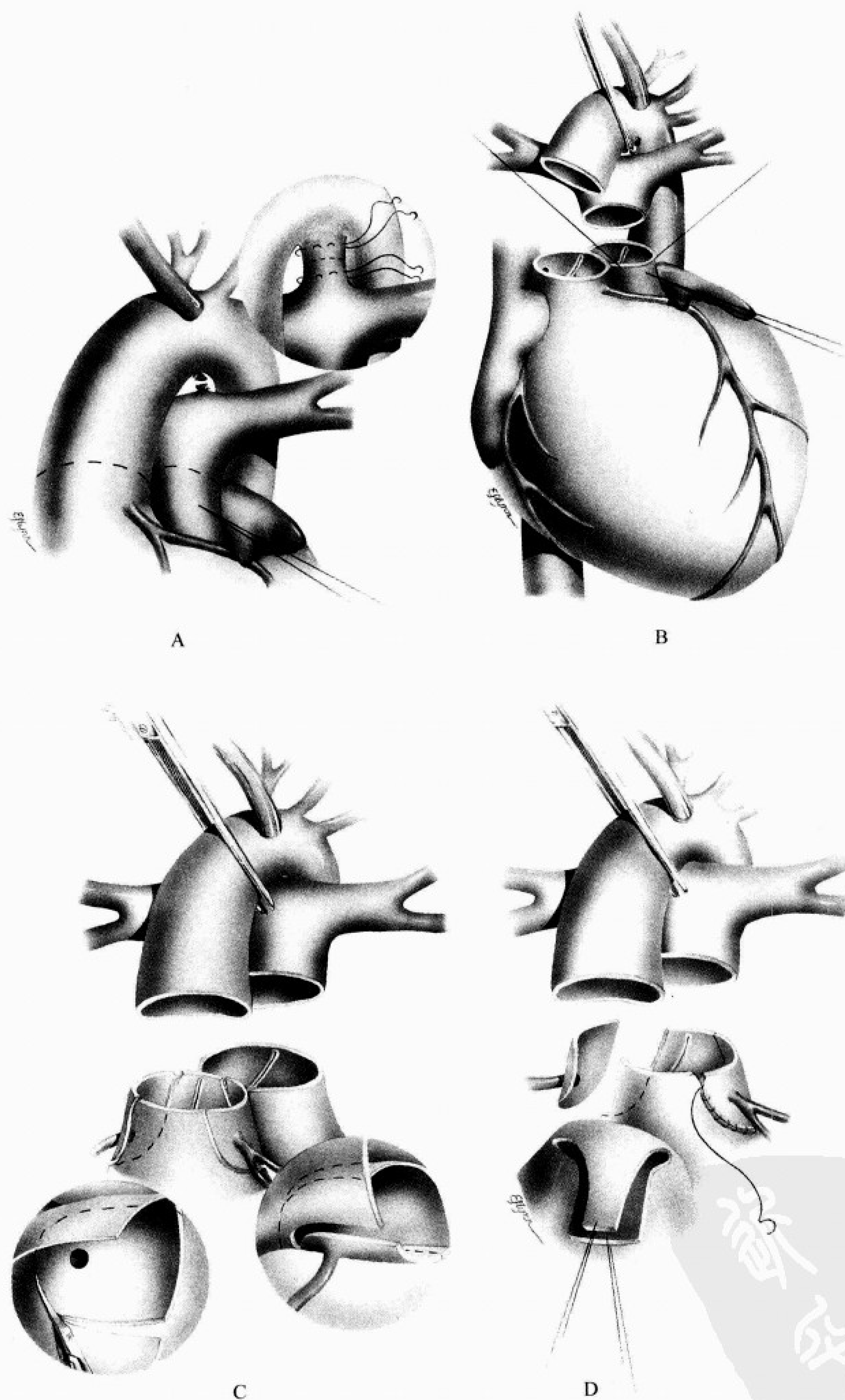
对于伴有巨大VSD、肺动脉高压的大动脉转位婴儿，应在2个月内行动脉调转及VSD修补术，以避免PVOD的发生。伴有巨大VSD和重度肺动脉狭窄的婴儿可能首先要行体肺分流术，在年龄较大后行根治术，但也有些中心在婴儿期做根治术。最后，对伴有巨大VSD或严重PVOD的患儿，行姑息性房间隔缺损修补术、保留VSD有可能改善其严重缺氧状况。

（五）右心室双出口

1. *病理学*　在这一畸形中，两个大动脉的半月瓣口均有50%以上发自形态右心室。大多数病例心室右袢，肺动脉发自正常位置的右室圆锥，主动脉也发自右心室圆锥，两个半月瓣大致处于同一水平，二尖瓣与半月瓣之间没有纤维延续（图73-39）。

大多数病例的主动脉起源于肺动脉右侧（右位型），两个大动脉呈侧侧关系。少数病例主动脉在肺动脉前方或左侧（左位型）。几乎均合并VSD，根据VSD与两大动脉起始部的关系分为4个亚型：主动脉瓣下约占2/3，肺动脉瓣下（Taussig-Bing畸形）约占18%，双动脉瓣下约占3%，远离2大动脉约占7%。

2. *合并畸形*　约有一半病例合并肺动脉狭窄，通常为肺动脉瓣下圆锥狭窄。其他还有ASD、主动脉瓣下狭窄、主动脉缩窄（尤其多见于肺动脉瓣下有VSD的病例）。约1/5的病例合并


A
B
C
D

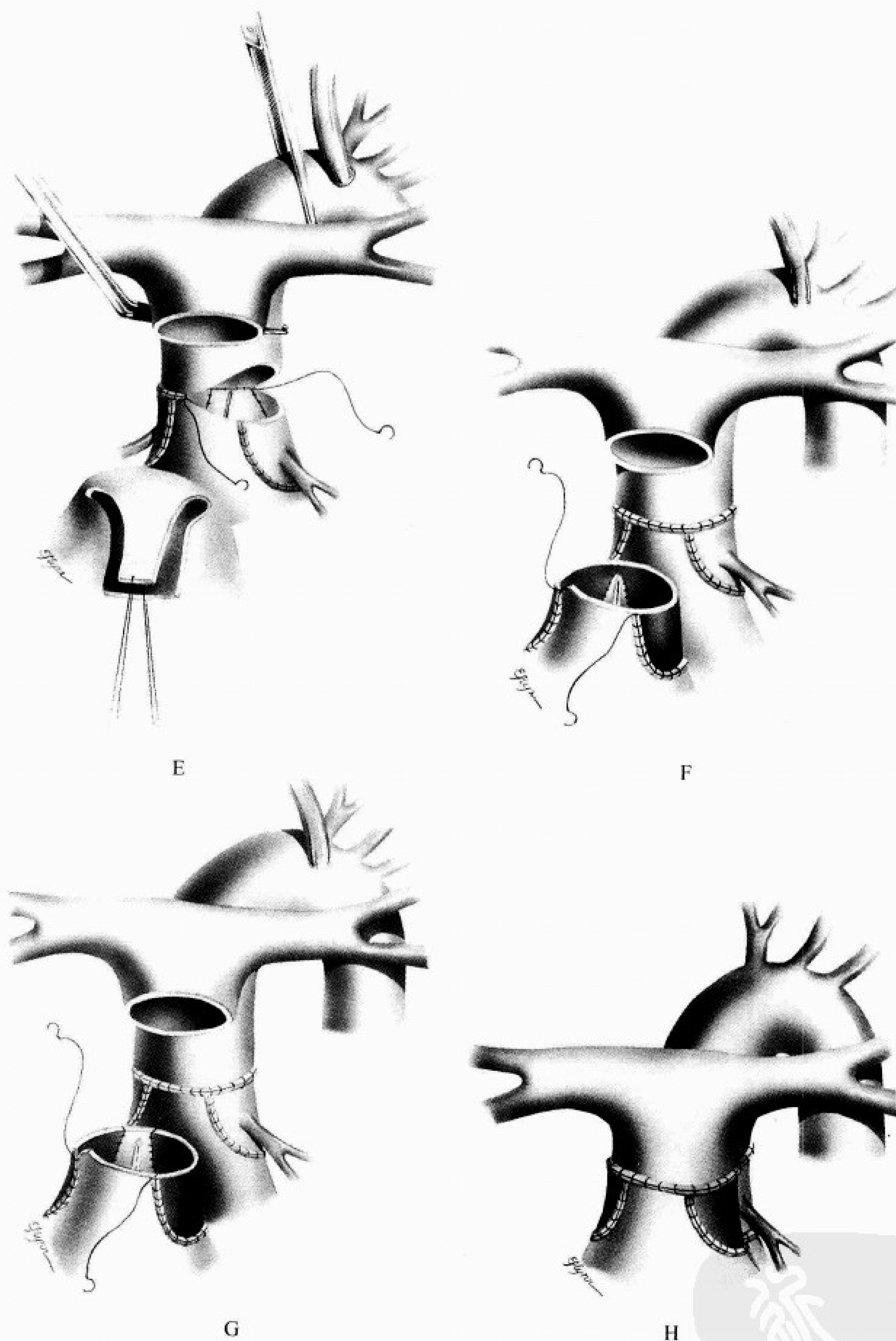


图 73-38 动脉调转术的手术方法

A. 在升主动脉远端行主动脉插管，在缝线之间分离动脉导管，分支肺动脉游离到肺门以保证可以向前移动。虚线示主、肺动脉横断的位置。标志缝线为冠状动脉移植部位。B. 横断大动脉。彻底探查左心室流出道、新生主动脉瓣和冠状动脉。C. 从主动脉游离缘到主动脉窦呈纽扣状切下冠状动脉开口。D. 冠状动脉纽扣缝合到新生主动脉窦 V 形切口。E. 肺动脉移至主动脉前方（Lecompte 操作），图示吻合新生主动脉近端。F & G. 原冠状动脉开口处用自体心包片修补。使用一个 U 形补片（F）或两个单独的补片（G）。H. 完全缝合新生肺动脉近端和远端肺动脉。引自：Castaneda AR. Anatomic correction of transposition of the great arteries at the arterial level. // Sabiston DC Jr，Spencer FC ed. Surgery of the Chest，5th ed. Philadelphia：Saunders，1990

二尖瓣狭窄，另外还有可能合并二尖瓣跨立及不同程度的左心室发育不良。

3. 临床表现　右心室双出口是比较少见的畸形，仅占先天性心脏病的0.8%，但非常重要，因为其临床和实验室特征常常与其他更常见和易于矫治的畸形相似。右心室双出口表明两大动脉与室间隔的关系，临床表现和治疗取决于合并畸形的情况。

(1)病史及体检：主动脉瓣下VSD不伴肺动脉狭窄(图73-39A)病例临床发现与单发巨大VSD相似，出生后数周内出现心力衰竭，但发绀不常见。主动脉瓣下VSD伴有肺动脉狭窄(图73-39B)病例新生儿期以后出现症状，与法洛四联症患儿相似。肺动脉瓣下VSD不伴肺动脉狭窄(图73-39C)病例，即Taussig-Bing畸形，与巨大VSD且无肺动脉狭窄的大动脉转位相似，表现为严重心力衰竭但不伴有发绀。

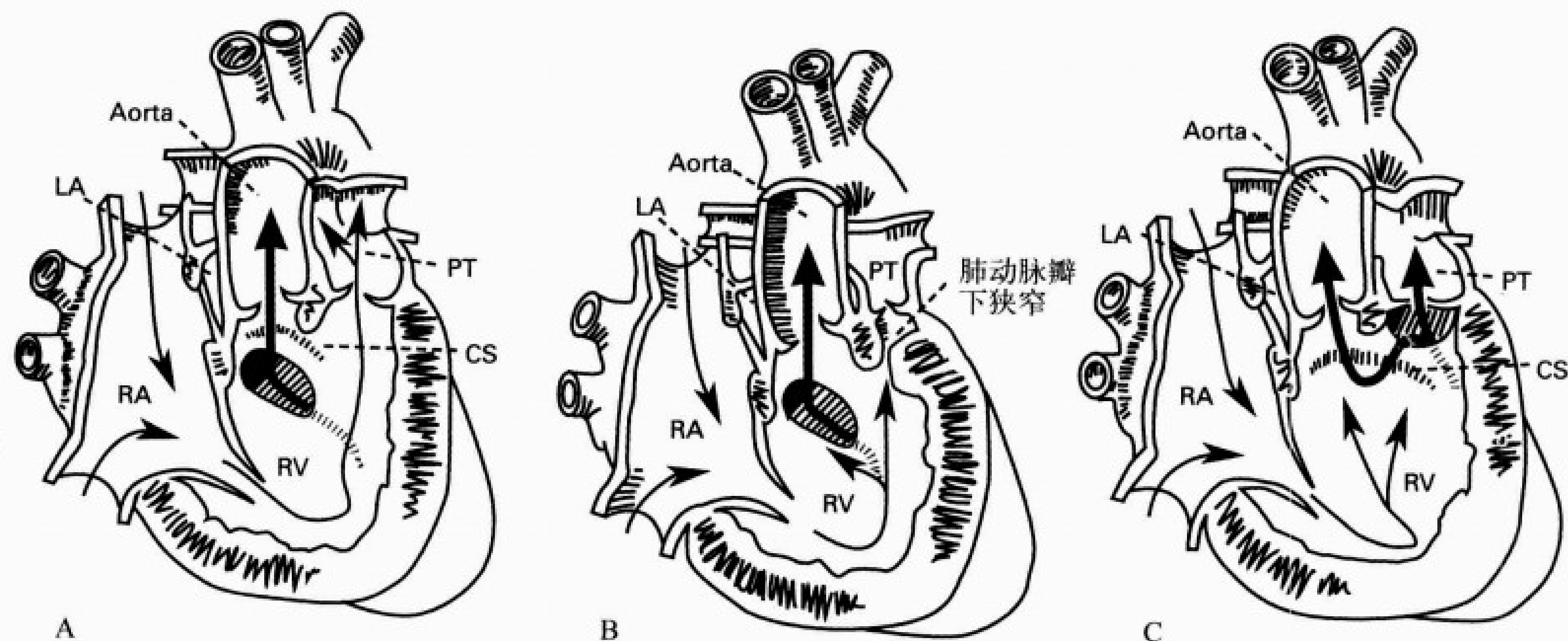


图73-39　右心室双出口

A. 主动脉瓣下室间隔缺损，不伴肺动脉狭窄；B. 主动脉瓣下室间隔缺损，伴肺动脉狭窄(Subpul. stenosis)；C. 肺动脉瓣下嵴内型室间隔缺损，即所谓Taussig-Bing畸形。RA. 右心房；RV. 右心室；CS. 室上嵴；LA. 左心房；PT. 主肺动脉

(2)X线胸部平片：这种畸形不伴肺动脉狭窄的各种类型均表现为心脏扩大、肺血增多。主动脉瓣下VSD伴肺动脉狭窄者与法洛四联症类似。肺动脉瓣下VSD不伴肺动脉狭窄者，肺动脉常常位于主动脉侧方而非后方，这一点清晰可见，主肺动脉扩张，可以此与大动脉转位相鉴别。

(3)心电图：特点为电轴右偏，右心房右心室肥厚。

(4)超声心动图：二维超声心动图对于相似解剖结构和合并畸形非常有用。

(5)心导管：右心室血氧饱和度升高。主动脉瓣下VSD病例肺动脉血氧饱和度低于主动脉，肺动脉瓣下VSD病例相反。VSD较小或为限制型时左心室收缩压可能高于右心室收缩压。建议行选择性双向右心室、左心室造影和主动脉造影。

4. 自然病程与预后　各型右心室双出口临床过程与合并畸形有关。肺动脉无保护的患儿如未经手术治疗，婴儿期死于充血性心力衰竭或发展为PVOD，VSD自然闭合或缩小可危及生命，呼吸困难加重、杂音增强及左心室进行性肥厚提示这一点的发生。伴有肺动脉狭窄的患者倾向于进行性梗阻和发绀加重。

5. 内科治疗　对不伴肺动脉狭窄的患者应积极治疗心力衰竭。几乎所有的病例最佳治疗方案是在婴儿期行姑息或根治手术。如存在肺动脉高压，应在2～3个月行肺动脉环扎术或根治术。伴有心室发育不良、二尖瓣狭窄、房室瓣跨立或VSD远离两大动脉的病例很可能不能做双心室矫治，最初的姑息治疗应为改良Fontan手术做准备。无论是否已做根治手术，都要对左心室血液

流经 VSD 做密切监测，因为该部位有可能发生自发狭窄或梗阻。

6. 外科治疗 右心室双出口各亚型的形态变异非常大，虽然大多数类型可以在婴儿期做根治手术，但有些复杂类型应考虑首先做姑息手术，诸如肺动脉环扎术、主动脉缩窄矫治术、房间隔切除术、体肺动脉分流术或腔肺分流术，以调整肺血。

在所有类型的右心室双出口，VSD 与大动脉的关系及流出道梗阻的程度决定了手术方式。外科矫治需要：①关闭心室间交通；②解除肺动脉梗阻；③引导氧合的肺静脉血进入主动脉；④引导低氧的体静脉血进入肺动脉。VSD 位于主动脉瓣下时，使用涤纶血管片或管道形补片修补心室间交通，同时引导左心室血液进入主动脉。肺动脉瓣成形术矫治瓣膜狭窄，切除引起梗阻的肌束，必要时使用跨环补片，或右心室与肺动脉间使用外通道。

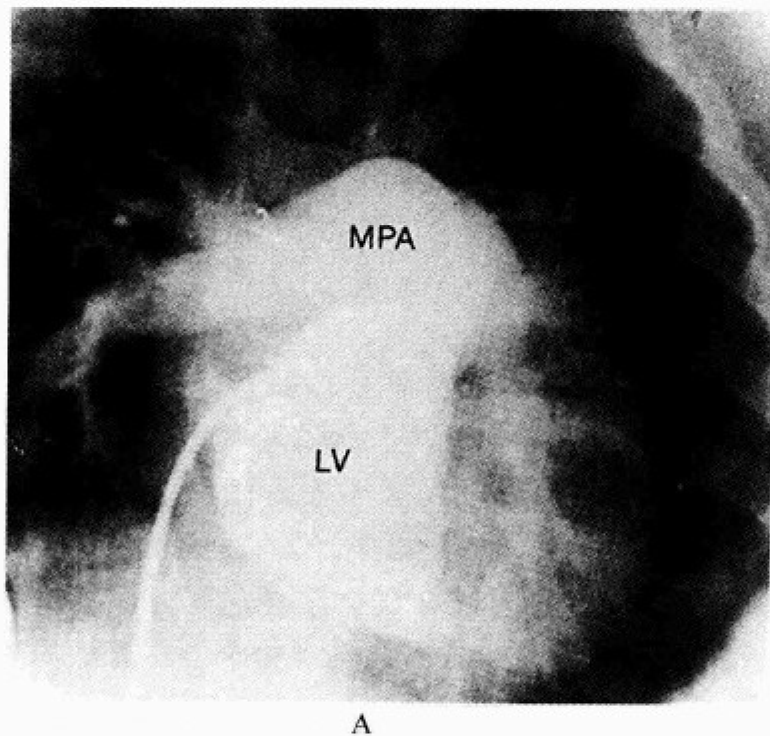
如有大动脉转位或者说 VSD 不在主动脉瓣下，选择动脉调转术，即采用 Jatene 和 Le Compte 的方法，补片修补 VSD，引导左心室血液进入新生主动脉。在此不再讨论更复杂的情况。对由于一侧心室发育不良、房室瓣膜跨立而不能接受双心室修复的患儿，最初的治疗应为改良 Fontan 手术做准备。

在一组 73 例病人 10 年的随访中，早期死亡率为 11%，8 年存活率为 81%，26 例需要再次手术，其中 1 例死亡；79% 的病例体力活动不受限制，83% 不需药物治疗。

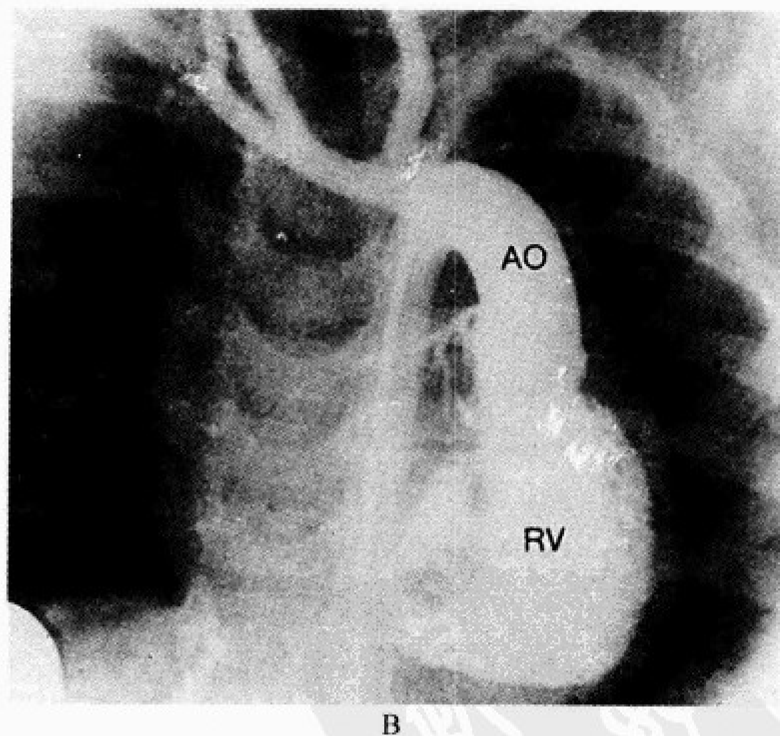
(六)矫正型大动脉转位

1. 定义 矫正型大动脉转位的特点是心房—心室及心室—动脉连接均不一致。

2. 病理学 通常心房正位，但心室反位（左袢），大动脉左转位，结果是肺动脉在后方发自右侧解剖左心室，左侧的主动脉在前方发自左侧的解剖右心室（SLL）（图 73-40）。如心房反位，节段类型为 IDD。房室瓣膜随心室转位。两条冠状动脉发自左、右窦（后方对面），右侧冠状动脉发出前降支和回旋支。



A



B

图 73-40 矫正型大动脉转位患儿左、右心室造影

A. 矫正型大动脉转位患儿后前位左心室造影。主肺动脉（MPA）发自室壁光滑、接受体静脉血的左心室。B. 后前位右心室造影。升主动脉在肺动脉左侧，发自肌小梁粗大、接受肺静脉血的右心室。室间隔完整，与额面垂直

3. 合并畸形 偶尔无合并畸形，循环正常。大多数病例（约 75%）伴有 VSD，可能在任何位置，但以肺动脉瓣下膜周部最多见。

转位到左侧的三尖瓣维持体循环，常常有不同程度的异常，通常为关闭不全。最常见的异常情况是隔叶和后叶类似 Ebstein 样下移，但也可

为发育不良、瓣裂或跨立室间隔等异常。

肺动脉狭窄或闭锁发生于约40%的病例，通常伴有VSD，狭窄多为瓣下，很少为瓣膜性，可能由于与二尖瓣组织连接造成。

4. 临床表现 矫正型大动脉转位为少见畸形，不到先天性心脏病的1%。其重要的异常情况是严重的房室传导阻滞、心内畸形、内科或外科心室调转的指征。临床情况取决于合并畸形。随访20年至少1/3的患者会出现完全房室阻滞。

(1)病史：宫内即可表现心率慢而不规则，10%先天性完全房室阻滞的病例为矫正型大动脉转位。伴有巨大VSD而无肺动脉狭窄的患儿出生后1个月左右出现症状，与单发巨大VSD难以鉴别。伴有VSD及肺动脉狭窄者与法洛四联症相似，表现为发绀。

(2)体检：可闻及左侧房室瓣反流杂音，最佳听诊位置在心尖部或低位胸骨左缘。大多数患者有VSD的杂音和肺动脉狭窄的杂音。偶尔高位胸骨左缘第二心音增强，似乎提示存在PAH，但其实是向前上移位的主动脉瓣的关闭音。

(3)X线胸部平片 伴有VSD和肺动脉狭窄病例的特征性表现是，左上心缘曲线平直或稍有弧度，为异位的升主动脉影。

(4)心电图：1/3的病例有不同程度的房室传导延迟。心室除极最初的向量特征性的从前向左偏移，Q波见于右胸导联，Ⅰ和V_5、V_6没有Q波，原因是室间隔除极方向为从左(右心室)到右(左心室)。体静脉回流到形态学左心室，在压力正常或接近正常时，右胸导联常见QS型而左胸导联常见RS型。

(5)超声心动图：应用节段分析法，二维超声心动图可以确定诊断及合并畸形。

(6)心导管：诊断性导管检查中，导管自右心房进入形态学左心室；合并VSD时，导管自缺损进入形态学右心室，然后进入升主动脉，而正常情况下该位置为肺动脉。漂浮导管有助于进入位置居中的肺动脉，并测量压力参数。双心室选择性造影勾画出心室形态。室间隔通常为前后位，前后位造影显示VSD最佳(见图73-40)。导管在心腔内操作一定要轻柔，因为时常有不同程度的一过性房室阻滞发生，甚至有极少数的病例成为永久性房室阻滞。

5. 自然病程与预后 临床过程取决于合并畸形的严重程度。据估测仅有1%的矫正型大动脉转位患者不合并其他畸形，但即使合并复杂畸形，也多可存活到成人阶段，虽然体力活动很差。许多妇女能够怀孕、分娩，但有可能发生心脏并发症，分娩时应有熟悉这一情况的医师在旁。心力衰竭是合并巨大VSD患者的主要死亡原因，多发生于1岁以内。房室阻滞呈进行性，可以在任何年龄发展为完全性。与之相似，左侧房室瓣反流可出现在任何年龄，严重影响远期预后。最后，形态学右心室不能够在整个生命过程中维持足够的心排血量。

6. 内科治疗 内科治疗包括控制心力衰竭、发绀、房室阻滞和预防心内膜炎。严重肺动脉高压和充血性心力衰竭患儿应早行肺动脉环扎术或修补缺损。伴有VSD和严重肺动脉狭窄、发绀的患儿在体肺分流或根治术后情况可以显著改善。先天性房室阻滞可能需要及时安置起搏器。左侧房室瓣严重反流者需行瓣膜置换术。要有规律的随访方案，以及时发现进行性房室传导阻滞后进行性或迟发的房室瓣反流。建议使用抗生素预防感染性心内膜炎，房室瓣反流者要减轻后负荷。

7. 外科治疗 传统的手术方案是矫治存在的畸形，单发VSD患者行修补术，对L-TGA伴VSD和PS患者修补VSD，在左心室(肺动脉心室)与肺动脉间加外管道。但不幸的是，这一方案效果不尽满意，因为完全心脏阻滞发生率高、左侧房室瓣反流加重及维持体循环的右心室常常出现心功能不全和心力衰竭。虽然近来有些进展，但VSD或VSD伴肺动脉狭窄/肺动脉闭锁的手术死亡率仍高达4%～15%，术后心脏阻滞发生率为14%～33%。两组文献报道10年实际生存率分别为83%、55%。建议在出现心室功能进行性下降的最初征兆时，立即置换有反流的左侧房室瓣，以尽可能保存心室功能，但往往收效甚微。

鉴于标准的术式效果欠理想，人们尝试了很多改进方法。双调转术首先调转动脉，使血流生理反转，同期将心房调转，再将血流恢复正常，这一术式非常复杂，但优点是利用左心室作为体循环心室、将三尖瓣转为体静脉房室瓣。

在矫正型大动脉转位伴有VSD和肺动脉狭窄的患者，利用修补VSD将左心室转流入主动

脉，使用外管道连接右心室与肺动脉。也可采用动脉调转术。虽然早期死亡率高达10%，但预计远期效果要好于传统术式。

(七)单心室

1. *定义*　共同心室或称单心室的特征为两个心房的血流完全经过左侧和(或)右侧房室瓣，进入单一心室腔。房室连接类型为心室双入口可以是一组共同房室瓣，也可是两组分开的瓣膜，有时一侧房室瓣跨立。心室—动脉连接可能协调(肺动脉发自右心室、主动脉发自左心室)、不协调(肺动脉发自左心室、主动脉发自右心室)、双出口(两大动脉均发自左心室或右心室)或单出口(1支动脉闭锁)。另一种情况是一组房室瓣可能闭锁。大动脉的相对位置关系可以正常，也可能转位。

2. *病理学*　合并三尖瓣闭锁是单心室的一种常见类型，心室为解剖左心室，大动脉关系可以正常(Ⅰ型)、右转位(Ⅱ型)、左转位(Ⅲ型)。依赖于心室间交通口的大小和右心室发育不良的程度，肺动脉可能是闭锁(A)、狭窄(B)或无狭窄(C)。

在一个大系列研究中，2/3为Ⅰ型，其中2/3伴有肺动脉狭窄(ⅠB)。另外1/3转位的病例中大多数没有肺动脉梗阻(ⅡC)。大动脉左转位在所有的三尖瓣闭锁患儿报道中，所占比例不到5%。

二尖瓣重度狭窄或闭锁时，左心室和主动脉通常发育不良或闭锁(左心发育不良综合征)。这种情况下，右心室为优势心室，依赖于左侧发育不良的程度，升主动脉和主动脉弓常常也有发育不良。只有一组较大的房室瓣或两组瓣时，瓣膜跨立于室间隔上，导致一侧心室巨大，另一侧较小(图73-41)，常见的情况(65%～70%)是优势心室肌小梁为左心室形态，通过球室孔与原始右心室相通，90%的病例心室-动脉连接不协调(大动脉转位)。约20%的病例优势心室肌小梁为右心室形态，原始腔为左心室结构，大多数为大心腔双出口心室-动脉连接，少数为单出口、肺动脉闭锁。10%～14%的病例无法鉴别心室窦部，即所谓原始心室。

历史上所谓Holmes心脏曾是一个令人很感兴趣的词汇，指心房正位、左心室双入口、大动脉位置正常(SDS)、右心室窦部缺如、肺动脉瓣下漏斗流出腔通过限制性球室孔与左心室相通。

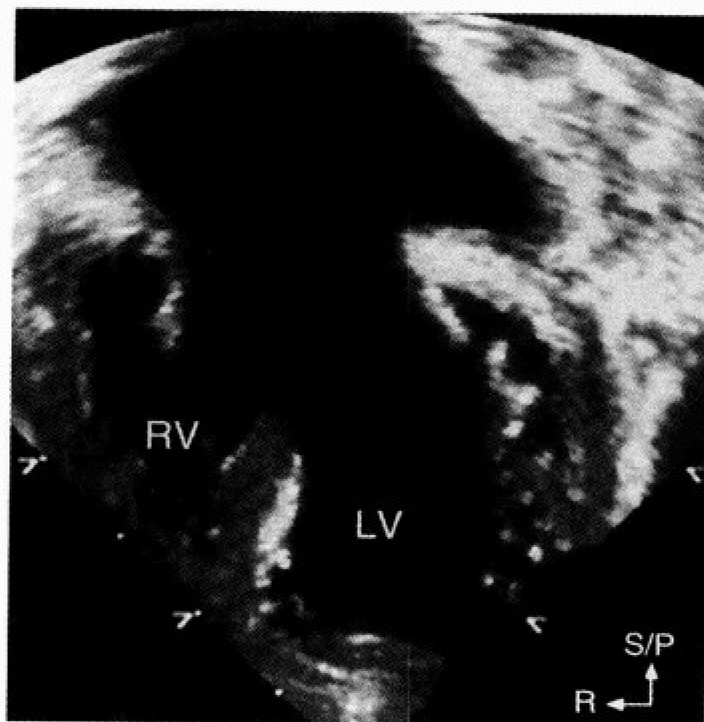


图73-41　房室通道连接异常

左心室(LV)巨大，右心室(RV)小。只能做单心室矫治(Fontan)。摘自：Levine & Geva

3. *合并畸形*　常见肺动脉狭窄或闭锁。主动脉瓣下狭窄和主动脉缩窄常伴发于大动脉左转位，可能由于球室孔过小所致。二尖瓣或三尖瓣闭锁时，心房间存在交通。

4. *临床表现*　这一复杂而很有挑战性的畸形发病较少。临床情况很大程度上取决于合并畸形，其中肺动脉狭窄或闭锁(略占多于一半的病例)和主动脉梗阻最为重要。

所有病例均有两侧循环血液的混合，因而均有一定程度的体循环缺氧。如存在肺动脉狭窄或闭锁，通常因发绀就诊。如无肺动脉狭窄，通常2～6周时随肺循环阻力下降出现心力衰竭。如主动脉瓣狭窄和(或)主动脉缩窄，出生后第1天随动脉导管闭合，患儿就会出现循环衰竭。体检发现取决于畸形的组合方式，但收缩期喷射性杂音和单一第二心音很常见。

(1)X线胸部平片：几乎所有病例均有某种程度的心脏扩大，肺动脉无狭窄或狭窄轻微者心脏显著扩大伴肺血明显增多。只有严重肺动脉狭窄或关闭不全的病例，心脏大小正常伴肺血减少。

(2)心电图：常见左心室或右心室肥厚，取决于哪个为优势心室。

(3)超声心动图：二维及彩色 Doppler 超声心动图能够确定这一畸形的形态和功能特征，以明确诊断并制定治疗计划。

(4)心导管：所有病例体动脉血氧均有一定程度的减低，严重程度主要与肺血流量有关。认真记录心腔内和动脉内压力，这对于发现显著或潜在的梗阻(跨房室瓣、跨房间隔或心室与主动脉或肺动脉间)至关重要。高质量选择性心室造影可以显示心室解剖学形态、主动脉与肺动脉的关系以及其他结构，可对传统投照位改变适当的角度。

5. *自然病程与预后*　从定义就知道，此畸形只有一个心室"可用"，治疗的目的必须是保证这个单一心室的解剖、生理和功能可以维持循环，建立无需第二个心室腔的输送系统使体静脉血流直接进入肺内。

这样的患儿通常在新生儿期出现发绀、充血性心力衰竭或两者均有，肺动脉压力增高和肺血增多的病例需要手术治疗以预防心力衰竭和进行性 PVOD 的发生。肺动脉重度狭窄或关闭不全需要行体肺动脉分流术。有些患者有形成主动脉瓣下狭窄和房室瓣反流的倾向，均会威胁到心室顺应性，并降低远期姑息治疗成功的可能。

6. *内科治疗*　这类患者的早期发现和诊断非常重要，这样才有可能实施姑息手术以缓解心力衰竭和发绀。PGE_1 对动脉导管仍开放的患儿很有益处。二尖瓣或三尖瓣闭锁的患儿要有足够的心房间交通。Blalock-Taussig 分流术可以挽救肺动脉狭窄或闭锁患儿的生命。尽早建立改良双向 Glenn 吻合(上腔静脉到有融合的肺动脉)以保护心室和房室瓣功能。对主动脉瓣狭窄或球室孔梗阻可以建立肺动脉近端到升主动脉侧壁的旁路吻合，远端肺动脉血管由体动脉或体静脉分流灌注。地高辛和利尿药可用于持续心力衰竭的患者，避免出现贫血或严重的红细胞增多症，并预防感染性心内膜炎。如果考虑最终要做手术治疗，应注意保护肺血管床和心室的功能及顺应性。

7. *外科治疗*　单心室患儿的长期姑息治疗包括 3 个阶段：①最初围生期的姑息治疗；②6～18 个月双向 Glenn 手术；③1～3 岁改良 Fontan 手术。对于更复杂的情况，建议出生后尽快行心脏移植术。

单心室患儿最初的姑息治疗需要调整肺血：肺血过多者行肺动脉环扎术，肺血过少者建立分流，对新生儿行 Blalock-Taussig 分流术。有些病例还需要解除主动脉狭窄或建立足够的心房间交通。导致预后不良的因素有：单心室为右心室结构、进展性房室瓣反流和主动脉瓣下狭窄。

尽早建立改良双向 Glenn 吻合能够保护心室和房室瓣功能，手术方法是将上腔静脉横断，补片闭合尾端部分，头端部分缝合在右肺动脉上缘。如无肺动脉闭锁，应关闭主肺动脉。对主动脉瓣狭窄或球室孔梗阻可以建立肺动脉近端到升主动脉侧壁的旁路吻合，远端肺动脉血管由体动脉或体静脉分流灌注(Damus-Kaye-Stansel 手术)。其他解除主动脉瓣下梗阻的手术方法还有直接扩大球室孔(VSD)、改良 Norwood 手术和动脉调转术。最初曾使用将单一心室腔分隔为左、右两个心室的方法矫治有些类型的单心室，但这种方法现在多已被废弃，因为在分隔、连接心室与相应动脉时常常会影响房室瓣的功能、完全性心脏阻滞发生率高，由此导致很高的死亡率。现在的手术方法是改良了 Fontan 和 Baudet 最早提出的手术原则：旷置右心室，直接将体静脉血流引流到肺动脉，使单心室的功能仅为维持体循环。首先建立双向 Glenn 吻合，然后建立心房内隧道引流下腔静脉血液进入上腔静脉尾侧部分，再连接到右肺动脉下方(图 73-42 和图 73-43)。有时需要在补片上打孔以减低围手术期右心房压。最近，手术方法改良为在下腔静脉与右肺动脉之间使用心外管道连接，关闭下腔静脉与右心房的连接，这一方法已替代了心内隧道。这样单一心室无需再承担肺循环的血流量，由此引起的心室肥厚得到改善，单一心室只需输送体循环的心排血量。

手术风险取决于病例的选择。畸形复杂、肺动脉压力或阻力高、心室功能不良或房室瓣反流增加手术风险。没有上述因素的三尖瓣闭锁和左心室双入口患者手术风险<5%，即使有一些危险因素或更复杂疾病，很多中心的手术死亡率也在10%以下。

左心发育不良综合征患儿三阶段(Norwood、双向 Glenn、Fontan)手术存活率约为 50%，有的中心可高达 76%。出生体重<2.5kg 及伴有心脏和心外畸形是早期死亡的危险因素。围生期实施三阶段解剖"矫治"方案的各中心，在 36 个月时

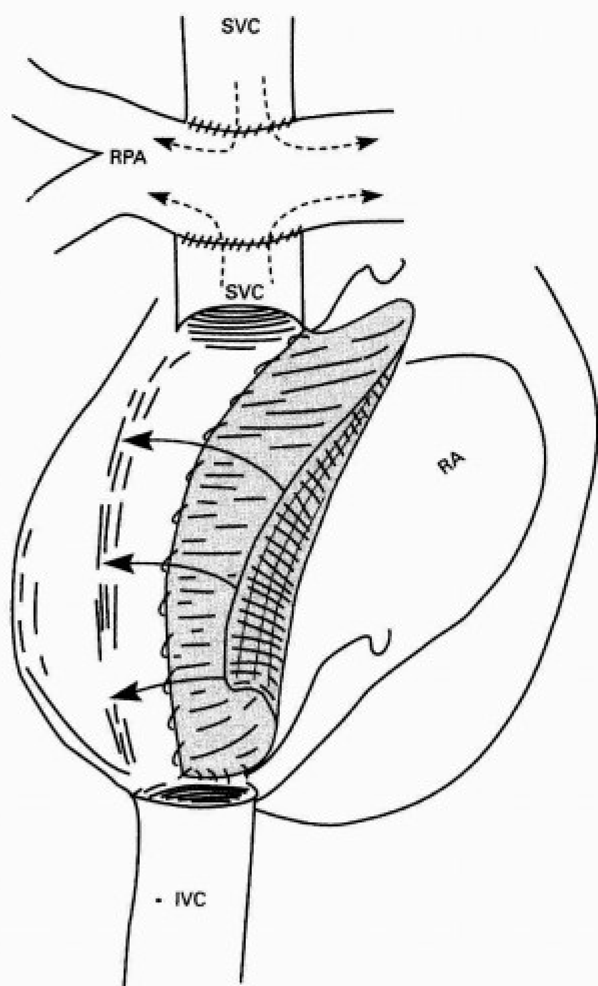


图 73-42　改良 Fontan 手术

上腔静脉(SVC)横断,头侧部分吻合于右肺动脉的上缘(RPA),右心房(RA)内补片沿心房侧壁连接下腔静脉(IVC)与上腔静脉,然后上腔静脉尾侧部分连接在右肺动脉下缘

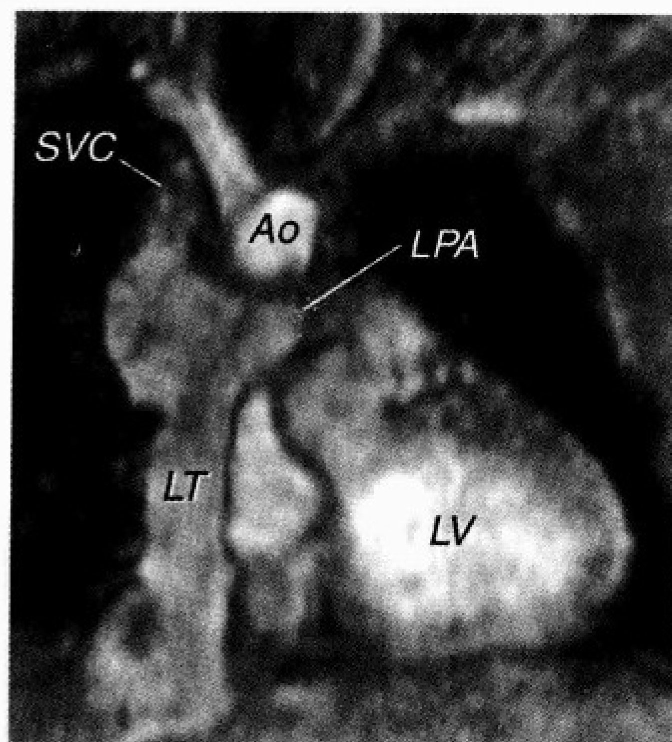


图 73-43　侧壁通道(LT)与完全腔肺吻合患者的 MRI 电影

摘自:Geva T,Sahn DJ,Powell AC. Magnetic resonance imaging of congenital heart disease in adults. Prog Pediatr Cardiol,2003,17:32-39

行心脏移植术的生存率无明显差异。

生存质量和时间无疑得到了提高,但仍有不少问题存在(房室瓣反流、体循环栓塞、运动耐量差、失蛋白性肠病、房性心律失常及心室功能恶化),每年以 1% 的速度增加。心室功能进行性恶化的患者应建议进行心脏移植。

十、先天性冠状动脉畸形

(一)冠状动脉瘘

1. *病理学*　冠状动脉瘘是指在冠状动脉与某一心腔、冠状静脉窦或肺动脉干之间有瘘管交通(图 73-44)。起始的位置可以是任意部位的心包脏层冠状动脉。右冠状动脉作为瘘管起源的病例占一半以上,最常见的两个瘘管引流部位是心脏的静脉系统(通常为冠状静脉窦)和右心室。虽然通常是单一交通,但末端可以是多个部位。引流到肺动脉的瘘管的特征通常是,1 支或多支血管开口入主肺动脉,与 2 支主要冠状动脉分支均有连接。供血冠状动脉扩张、扭曲,扩张节段血管可能形成囊状瘤,常见于成人,并常伴有血管壁的钙化。

2. *临床表现*　大多数患者无症状,但也有些引流到右心的病例分流量很大,足可以引起充血性心力衰竭,多发生于婴儿早期或 40 岁以后。体检时典型发现为非常见位置的连续性杂音,因其在瘘管位置最明显。舒张期成分更响亮,特别是分流到右心的病例。分流量大时,X 线平片可见心脏扩大、肺血增多,ECG 提示右心室肥厚。经胸超声心动图可以在儿童作出诊断,有些成人可能需要经食管超声检查。分流量足够大时,心导管检查发现血氧饱和度升高,通常是在右心房或右心室。选择性冠状动脉造影可以显示受累冠状动脉和瘘管入口。常见的并发症是感染性心内膜炎,其他还有栓塞、心肌缺血及瘘管破裂。

3. *外科治疗*　随着年龄的增长,患者有患感染性心内膜炎、充血性心力衰竭和心肌缺血的可能,所以,除了非常细小的瘘管外,均应将之关闭。以前,冠状动脉瘘均由外科手术治疗。偶尔可以在非体外循环下手术,在心脏表面、冠状动脉下方将瘘管加垫片缝合关闭。粗大的和多发的瘘管应在体外循环下显露更为安全,诸如进入右心房与上腔静脉相连接处的瘘管、起自窦房结动脉的瘘

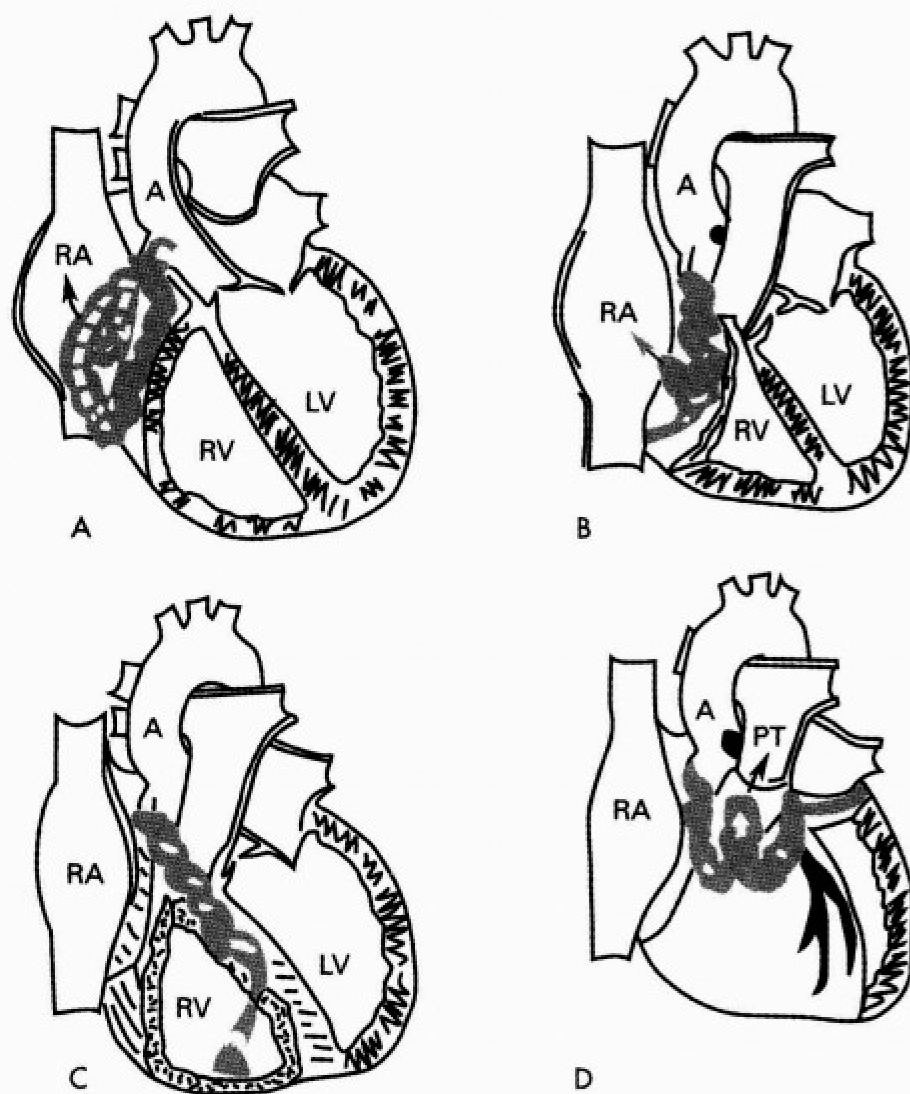


图 73-44　冠状动脉异常交通

A. 右冠状动脉与冠状静脉窦交通；B. 右冠状动脉与右心房(RA)交通；C. 右冠状动脉与右心室(RV)异常交通；D. 两支冠状动脉起自主动脉(A)与起自肺动脉干(PT)的副冠状动脉之间有侧支交通。LV：左心室

管以及左冠状动脉左室瘘。瘘管开口可以直接缝合，或使用涤纶片、心包片修补。可以切开冠状动脉缝合瘘口，然后直接缝合冠状动脉。手术死亡率很低，远期效果良好。

瘘管可由导管介入方法封堵。Perry 及其同事封堵了 9 例冠状动脉瘘，4 例起自左回旋支，3 例起自左前降支，2 例起自右冠状动脉，6 例使用 Gianturco 弹簧圈，2 例使用双面封堵伞，1 例使用弹簧圈加封堵伞。所有病例完全封闭。另有 3 例患者瘘管过于粗大，未尝试封堵，直接建议其手术治疗。"非侵入性"技术看上去可以应用于儿童和成人冠状动脉瘘患者，当然要密切随访是否有瘘管再通发生。

(二)左冠状动脉起源于肺动脉

1. 病理学和病理生理学　在这一畸形中，左冠状动脉没有起自主动脉，而是起自肺动脉(图 73-45)。围生期肺动脉压高，左冠状动脉内为静脉血充盈。肺阻力和肺动脉压下降后舒张压不足以灌注左心室心肌，问题便随之产生。如果没有足够的来自右冠状动脉的侧支血流，左心室壁缺血、最终出现室壁和乳头肌梗死，并导致充血性心力衰竭，通常发生于 3～8 周。

少数患儿在右冠状动脉(正常发自主动脉)与左冠状动脉之间形成丰富的侧支血管，左心室得到足够的氧气供应，所以没有缺血发生。随时间发展，主动脉的高灌注压引起左向右分流，经过右、左冠状动脉到肺动脉，最终可能导致低阻力的肺循环从心肌"窃血"。

2. 临床表现　这类患者的临床表现和就诊方式差异很大，大多数 6～12 周就诊，表现为急性

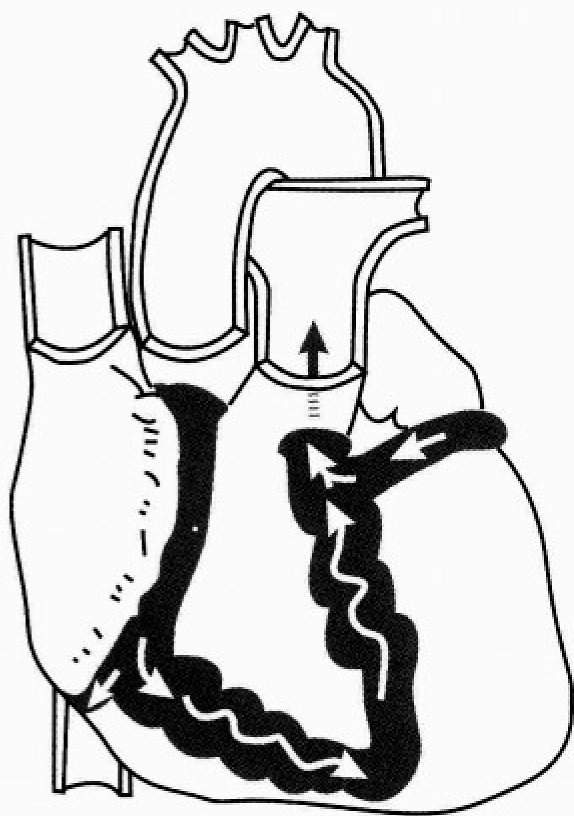


图 73-45 左冠状动脉异常起源于肺动脉
随时间发展，两个冠状动脉系统之间形成粗大侧支血管，由此右冠状动脉血流分流到左冠状动脉、然后进入肺动脉干

应激事件、大量冷汗、面色苍白(可能由于心绞痛)、呼吸窘迫以及心力衰竭征象。少数病例在年龄较大时因二尖瓣反流和心力衰竭就诊。为数不多的患者可以到青少年和成人期无症状，或仅有偶尔劳累后心绞痛或心悸。猝死也可以是首发和惟一的症状。

体检发现心脏扩大，左心室心尖部异常搏动，通常有心力衰竭征象，面色苍白，皮肤湿冷。有些病例于高位胸骨左缘可闻及轻柔的连续性杂音，常见于年龄较大患者，可能由于丰富的侧支循环形成。心尖部闻及二尖瓣反流的杂音，向腋下放射，但没有明显杂音的心力衰竭的小婴儿也可能有二尖瓣反流，其反流程度常出乎我们的意料。

心力衰竭患儿典型 X 线胸部平片显示心脏显著扩大，左心房扩大压迫食管后移。肺水肿，由于气管受压常导致左下肺不张。侧支循环好、没有左心力衰竭的病例 X 线表现可以正常。

婴儿病例 ECG 显示前侧壁心肌梗死波形，Ⅰ导联和 aVL 导联 Q 波加深，胸前导联 R 波有形态异常改变的趋势。常伴有心律失常。水平面心电向量图顺钟向向后旋转。超声心动图显示左心房、左心室显著扩大，左心室壁运动低下或无运动，并能够显示冠状动脉起源，其血流朝向肺动脉而不是朝向心脏。^{201}Tl 心肌灌注显像可以鉴别冠状动脉异常与充血性心肌病。

逆向血流充足时，心导管检查提示肺动脉内血氧饱和度升高，通常有轻度肺动脉高压。主动脉造影或选择性右冠状动脉造影显示经侧支血管逆向充盈肺动脉，肺动脉内至少会有少量造影剂出现。

3. 治疗　自然病史和预后与临床表现的方式有关。婴儿期出现症状者如不经手术治疗，会很快死亡。内科治疗的目的仅为手术前控制心力衰竭和心律失常。

有四种手术方式。第一种：结扎左冠状动脉，关闭冠状动脉至肺动脉的分流以消除冠状动脉“窃血”，现已不采用。有些患儿受益于此术式，但仍有心肌缺血，远期猝死发生率并未减少。第二种：在肺动脉内建立内隧道、做主肺动脉窗，连接左冠状动脉与主动脉壁。常常需要加宽肺动脉。这一术式的优势是建立双冠状动脉供血系统，但很多患儿在建立内隧道的部位发生肺动脉瓣上狭窄，因而目前也很少采用。第三种：目前使用较为广泛，采用大动脉调转术移植冠状动脉的方法，将异位的冠状动脉自肺动脉壁做纽扣切下，移植到主动脉。第四种：对少数较大的患者移植大隐静脉或乳内动脉。

手术的远期效果相当好，充血性心力衰竭通常可以很好的得到控制，心脏变小，左心室缩短分数提高，二尖瓣反流减少。很有趣的是，ECG 上提示前侧壁心肌梗死的深 Q 波常常消失，说明室壁功能低下是由于极度缺血造成，而非梗死(冬眠心肌)。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 74 章　成人先天性心脏病

Carole A. Warnes/John E. Deanfield

（叶赞凯　王　浩　译　孙静平　校）

一、医疗事项 / 1746
(一)血流动力学 / 1747
(二)发绀 / 1747
(三)感染性心内膜炎 / 1748
(四)电生理问题 / 1748
(五)妊娠 / 1749
(六)基因咨询 / 1751
(七)检查和图像 / 1751
二、社会心理部分 / 1752
(一)就业 / 1752
(二)保险 / 1752
(三)社会心理发展 / 1753
(四)避孕 / 1753
(五)锻炼和运动 / 1753
三、外科手术考虑 / 1754
(一)再次外科手术 / 1754
(二)不可避免的再次外科手术 / 1754
(三)残余和复发的缺损 / 1754
(四)心脏和心肺联合移植 / 1755
(五)成人先心病的首次手术 / 1755
(六)非心脏外科手术 / 1755
四、特殊的病变 / 1756
(一)一般的考虑 / 1756
(二)房间隔缺损 / 1756
(三)室间隔缺损 / 1757
(四)房室间隔缺损 / 1759
(五)法洛四联症 / 1760
(六)肺动脉瓣狭窄 / 1761
(七)左心室流出道梗阻 / 1762
(八)主动脉缩窄 / 1763
(九)大动脉转位 / 1765
(十)先天性矫正型转位(房室连接和心室大动脉连接不一致) / 1766
(十一)复杂病变 / 1767
(十二)三尖瓣下移畸形 / 1769
(十三)马方综合征 / 1769

在每 1 000 个出生的孩子中大约有 6 个会出现中或重度的先心病。没有早期的治疗，大多数患儿在婴儿期或儿童期死亡，仅有 5%～15%存活到青春期。外科手术的开展，医学治疗的发展，为孩子们甚至那些有复杂的缺陷者带来前景。绝大多数存活到青春期和成年期。这一成功迅速改善了青年的先心病人群的数量和复杂性。仅在美国，在过去 40 多年，50 多万有主要功能性先天性心脏异常的患者存活到成年期。因为大多数活到成年的患者在儿童期施行过外科手术，完全矫治不是准则。也许除了成功的结扎动脉导管没有残余分流以外，完全矫治这个词本身不太确切。治愈这个错误观念会导致成年人不去选择理解他们的异常，不去预防心内膜炎，不去继续进行心脏监护。虽然不是所有的患者，绝大多数，需要长期的监护，而且很多需要再次外科手术。其他的成年

人尽管在儿童期已经耐受，但还是需要因为先天性的心脏病变而进行第一次外科手术。

自然存活者和术后患者均需要特殊的医疗护理。心律失常像残留的或是恶化的血流动力学问题以及心内膜炎样常见。尽管专于成人护理的心脏病学家会专于其中一个或更多的领域，但是在那些对于先心病缺损的治疗经验缺乏，由于心律和存在复杂循环的心脏(如 Fontan 外科手术后或转位的心房内的修复术后)之间的关系会导致治疗错误。发绀的患者因为红细胞增多、出血、肾脏问题和关节病需要特殊的治疗；此外，关于妊娠，他们需要特殊的咨询和处理。除了医疗问题外，社会心理问题比如找工作、生活和健康保险、参加运动、性行为以及避孕对于有先心病的青少年和成年人是非常重要的。许多正常成长的痛苦经验，对于这组人群来说是困难的，存在慢性疾病，令人难堪的瘢痕，运动受限都会限制正常的社会交往和成熟。

近几年，这组人群增长的需要，开始有了专科医师的需求。除了对于复杂的心脏问题的专家，治疗是继续的挑战，从儿科环境到更加广泛的成年人医疗社区，还有对于儿科心脏病专家来说，为了更好的更新原先的治疗策略，对于先天性心脏病患者的长期命运相关知识的了解很重要。

在过去的 40 年，由于医疗和外科的迅速变化改变了对于成功或失败相当短视的观点。另外，有一些明显的例子，例如处理大动脉转位，由于意识到长期的问题会改变原先的外科手术方案。Mustard 或是 Senning 外科手术会提供低风险的生理性的修复，但是会导致长期的系统心室的功能失调、心律失常和猝死。由此引入了进行解剖矫治的心房掉转外科手术，尽管，外科手术的早期死亡率较高，但可期望得到更满意的长期效果。

对先心病的成人患者最佳的治疗方式将有赖于世界范围内，不同的外科手术医疗系统。通常需要包括儿科和成人心脏病学家的合作，建立一些专家中心，有合适的医疗，外科手术，麻醉，非医疗组和调查研究设施，同时建立治疗指南和累积知识的集中。加拿大心血管学会关于成人先天性心脏病协商会议报告中，迈出了重要的一步。这包括从社区到专家中心系统治疗的层次和训练的建议。在美国，也有类似的训练指南出版。

一、医疗事项

许多有先心病的年轻人的病变很轻，不需要或永远不需要外科手术。这类最常见的病变是小的室间隔缺损，轻度的肺动脉瓣狭窄，轻度的主动脉瓣狭窄和二尖瓣脱垂(表 74-1)。这些患者需要定期的随访(2 年 1 次)以评价病变的严重性和进展，为加强预防感染性心内膜炎的抗生素的预防性治疗(见第 81 章)和获取社会心理方面的建议。其他一些患者到成年时，仍有复杂的缺损没有修复。有些患者仍可以做姑息或确定的外科手术，但其他的患者，通常由于不可逆的肺血管疾病，外科手术已不再可能。越来越多在儿童时期外科手术的存活者可以活到成年期；他们现在形成患者中的大多数(表 74-2)。绝大多数患者继续需要医疗监护，晚期的心血管问题是由于血流动力学失调、心律失常和心内膜炎引起。这类患者会由于他们的心脏病的继发病(如由发绀继发的)而出现非心脏问题，当然，容易获得所有成人的潜在医疗问题。

表 74-1　未经外科手术或介入导管治疗存活到成人期的常见先天性心脏病

轻度的肺动脉瓣狭窄
外周肺动脉狭窄
主动脉瓣二瓣化
轻度的主动脉瓣下狭窄
轻度的主动脉瓣上狭窄
小的房间隔缺损
小的室间隔缺损
小的动脉导管未闭
二尖瓣脱垂
原发孔房间隔缺损(房室间隔缺损)
马方综合征
三尖瓣下移畸形
矫正型转位(房室-心室-动脉连接不一致)
平衡的复杂病变(如心室双入口合并肺动脉瓣狭窄)
缺损合并肺血管的阻塞性病变(艾森曼格综合征)

表 74-2　外科手术或介入导管治疗后存活到成年期的常见先天性心脏病

主动脉瓣病变，瓣膜切开术或者置换
肺动脉瓣狭窄，瓣膜切开术
法洛四联症
房间隔缺损
室间隔缺损
房室间隔缺损
大动脉转位，心房反位
复杂的大动脉转位
完全性肺静脉畸形引流
肺动脉闭锁/室间隔缺损
复杂先心病的 Fontan 外科手术
三尖瓣下移畸形
主动脉缩窄
二尖瓣病变

（一）血流动力学

修复的和未修复的先心病的血流动力学结果的研究是长期随访的主要内容。继发于心肌损坏而引起的进行性的充血性心力衰竭是患者残疾和死亡的最多见的原因，这些患者的心室多年承受容量和压力负荷，通常有慢性缺氧。大量术后的先心病成人患者进行外科手术的时间都比现在晚。因而导致更大的术前损害和肺血管疾病，并在术后持续。早年，开放心脏的手术，心肌的保护有时不够满意，导致心肌损害。

我们应认识到，很多先天性心脏病缺损由修复术创立的循环会是充分的生理修复（如去氧合的血液进入肺脏和氧合的血流进入机体）但还是远不如正常的解剖。比如，大动脉转位在 Mustard 和 Senning 术后，右心室仍然在体循环侧。有些患者有右心室功能恶化的表现，在长期的随访中越来越多的发现已成为主要的致命问题。Fontan 外科手术后，对系统心室功能也有类似的关注。根据心室不同形态和负荷条件提示心室功能的标准指数是源于对于正常心脏结构的研究，因而对于这些患者是不合适的（见第 24 章）。一系列前瞻性研究开始考察先天性心脏病的“自然”和非自然病史，并界定先天性心脏病的“正常范围”。

在修复后的患者，常有残余的血流动力学缺陷，可能会在外科手术后多年出现问题。这些问题可能需要进一步外科手术或需要长期的药物治疗。先心病患者心衰的治疗得益于对于心肌病或缺血性心脏病的心衰处理。心室的“重构”和对症状及疾病的进展的神经激素反应性效应，导致增加和早期使用血管紧张素转化酶抑制药，在有些病例，除了标准的地高辛和利尿药治疗以外，加用β受体阻滞药。这些治疗可能减慢心室功能进行性恶化的速度，甚至是在那些已经充分“矫治”的先心病患者。

（二）发绀

先心病的成人可能有继发于未修复的心脏缺损或肺血管疾病的右向左分流（艾森曼格综合征）的中枢性发绀（见第 73 章）。后者较复杂，很少在早期识别，因而，不能在婴儿期修复先天性心脏病。通常，大量有继发于先心病的肺血管疾病的患者可以活到成年，例如：大的室间隔缺损、房室间隔缺损、永存动脉干、右心室双出口。在他们被诊断的时候肺血管阻力已经太高，而无法进行外科手术修复；另外，即使修复了缺损，肺血管疾病也会继续进展。

慢性发绀会导致红细胞增多和高黏滞性。许多有发绀性先心病的患者会有稳定的高血细胞比容，但几乎没有高黏滞性的症状。他们发生卒中的风险低，同时不需要静脉切开放血。此外血红蛋白浓度会进行性增加。一旦超过 200g/L（20g/dl），他们会存在发生血栓栓塞并发症的风险，同时出现头痛、眩晕和疲乏。通过慎重的静脉切开术放血 500ml，同时用盐水或葡萄糖进行容量替代可以改善症状。过激的静脉切开放血会带来急性或慢性的问题，包括艾森曼格综合征的患者出现心血管系统虚脱、铁的丢失、小红细胞症以及高黏滞性。由于反复放血使得铁缺失，使红细胞增多的患者出现矛盾性贫血现象，而被忽视；实际上增加了发生卒中的风险。研究证实，放血和小红细胞症与卒中是紧密相关的，可能是因为缺铁的红细胞的变形能力不如正常的红细胞，同时也不如含铁充分的细胞那样容易穿过微循环。

慢性发绀的患者由于血小板功能和凝血纤溶系统的异常会发展成为止血缺陷，特别是那些有明显的红细胞增多症的患者。出血的风险，尤其是在外科，是公认的并可能致命。由于红细胞流

量的增加和肾功能的失调，高尿酸血症是常见的。关节痛是共知的，痛风性关节炎罕见，可能被误诊。肾损害常见，并可能由于小的干预而恶化为肾衰竭，如血管造影时注入造影剂，或是不当的使用非甾体类的抗炎因子或是庆大霉素。有右向左分流的患者有发生矛盾性栓塞的风险，从而导致脑血管事件或是肾梗死。所有的静脉通道都必须使用空气滤过器。脑脓肿是由脓性栓子引起的并发症，在有低热或是任何神经症状的发绀患者，都必须考虑到这种疾病的可能性，尽管是短暂的。面部和躯干痤疮是常见的，不仅是一个美容问题，而且是一个潜在的脓毒源。在商用的客机到达海拔 1 829～2 438m(6 000～8 000ft)的高度的大气条件下，那些有发绀先心病的患者进行空中旅行的安全性应该特别关注。一份报道显示，仅发现系统动脉氧饱和度的轻度(大约 6%)降低，没有不良的反应。

进行性的脊柱后侧凸多年来都被认为是先心病的并发症。这种情况在发绀的患者和以前开胸的患者中多见。如果不予以治疗，病变的程度会加重，而且会危及肺功能。建议使用支架疗法或置入 Harrington 杆，因为脊柱后侧弯会明显的降低生活的质量。外科手术修复也不可能，因为艾森曼格综合征患者的外科手术风险太大。

艾森曼格综合征的患者的预后取决于病变的部位和他们接受的医疗。可能因右心衰竭、肺出血、心律失常导致死亡。由于潜在的可避免的并发症，如不正确的药物治疗或不当的全身麻醉，会导致以上情况过早出现。当做非心脏外科手术时，必须特殊监护，使用心脏麻醉，维持前负荷和心脏监测。数据显示慢性的前列环素治疗可以降低肺动脉压，但这只是初步的。

(三)感染性心内膜炎

无论是否做过外科手术的先心病患者都存在感染性心内膜炎的危险。推荐终身应用抗生素预防治疗，但是特殊的适应证和合适的方法仍有争论。AHA 关于感染性心内膜炎预防的特别报告，根据不同的病损进行了危险分级。建议所有的病损都应预防治疗，除了单发的继发孔房间隔缺损和修复后的继发孔房间隔缺损、室间隔缺损或没有残余分流，术后 6 个月以上的动脉导管未闭(见第 81 章)。各种可能的感染径路包括牙科的操作，皮肤脓肿，妇产科的操作，泌尿生殖和胃肠道介入和外科手术。出现过耳膜穿孔和有纹身的年轻患者，也有发生菌血症和感染性心内膜炎的危险。必须教育患者，最好是带一张信息卡片。心内膜炎的症状是轻微的，任何有过不可解释的不适或发热的患者都必须考虑此诊断。没有血培养就不当的开抗生素处方会掩盖问题，使得细菌学诊断和正确的治疗发生困难。其他的一些常规措施例如口腔卫生，皮肤和指甲护理以及正确的抗生素治疗是重要的。在 102 例先心病患者完成的答卷中发现，令人担忧地患者缺乏心内膜炎预防措施以及心脏病相关知识缺乏。

(四)电生理问题

心律失常和传导缺陷明显地影响手术和未做外科手术患者的预后和处理，在很多情况下与猝死有关。患者的诊断和治疗原则与其他原因导致的心律失常相似，除了一些重要的例外。结构正常心脏的节律紊乱可能是良性的，而在先心病则可能是致命的。恢复窦性心律通常更加重要，控制房性心律失常的心率，通常不是好的治疗选择。在治疗以前必须考虑到会有负性的变力特性。在未做外科手术的患者，腔室的扩大，心肌的肥厚和纤维化都会导致心律失常。在已外科手术的患者，窦房结或房室结的损害和房或室的瘢痕组织都可导致电生理问题。病因是多因素的，心律失常的临床意义在很大程度上决定于它导致的血流动力学状态。

室上性心律失常和窦房结损伤，常发生在“房间隔缺损”或需要心房外科手术时是不足为奇的。窦房结功能异常常见于房间隔缺损的患者，特别是静脉窦型，并常见于大动脉转位的 Mustard 或 Senning 术后。在法洛四联症和 Fontan 的术后及其他先心病外科手术的患者，也有窦房结功能失调的报道。临床表现包括窦性心动过速、窦房阻滞、窦性停搏，偶尔会伴有阵发性房扑和房颤的快慢综合征。尽管在某些条件下心动过缓已被假定为猝死的原因，现有的证据显示更可能是快速心律失常。

在无症状患者，置入起搏器的指征仍然存在争议，因为在很多病例心律失常是良性的。由于缺少合适的心内电极的固定位置和复杂的潜在解剖结构使得起搏尤其困难。选择起搏器要有明确

的指征。最简化的VVI型起搏器足够预防心动过缓型的猝死。通常,节律-反应性起搏器更有优势,双腔起搏会提供更好的血流动力学(见第32章)。

室间隔缺损、房室间隔缺损或法洛四联症的外科手术,可能导致对AV(房室)结和邻近传导组织的损伤,在某些报道中显示在术后时段的短暂的完全性房室传导阻滞有预后意义,尤其是那些损伤在His束下方的。是否短暂的围手术期房室传导阻滞需要永久的起搏和有创的电生理研究,是否有助于危险性分级仍未可知。术后的右束支传导阻滞多发生于心室切开术后,有可能与闭合室间隔缺损时的损伤有关,或是心室切开术或肌肉切除术切断了远段的浦肯野纤维。

快速心律失常可能是致命的。已有报道,有些病损在修复前或后可发生晚期猝死。通常,病变越重(如更复杂的解剖和更广泛的外科手术),猝死发生率更高,尽管主动脉瓣狭窄和主动脉弓缩窄也在这一组患者中。研究显示外科手术20年以后危险性激增。鉴定有危险性患者和他们的处理是重要的,但有争议。Mustard和Senning术后,房扑伴发快速的心室反应是危险的,尤其与右心室功能异常或静脉通路阻塞伴发的时候。应该迅速地应用药物或电转复恢复窦率,药物治疗需结合起搏器的置入。在某些患者曾建议应用消融(外科手术或导管)(见第36章)。房性心动过速在Fontan术后也非常常见;窦房结损伤、心房缝合、扩张的高压右心房与房性心动过速有关。改良外科手术从Fontan回路中除去右心房-全腔静脉-肺动脉连接术,可能减少潜在、严重的早期和晚期的心律紊乱。

已知,心脏开放外科手术后可发生室性心律失常,尤其是法洛四联症术后。使用动态心动图监测术后患者证明,50%的患者有无症状的复杂的异位心律和不持续的室性心动过速,在电生理研究方面20%的患者有可诱导的室性心动过速。实验和临床研究显示折返性心律失常的电基质存在于右心室。有些报告认为,外科手术时的高龄是一个诱发因素,观察显示,术后心律失常除了起源于修复时的因素外,还包括发生在外科手术时和术后随访中的心肌损伤。现在早期治疗法洛四联症可以降低术后室性心律失常的发生率。其他假设的危险因素包括提高的右心室收缩压,降低的右心室射血分数,肺动脉瓣的反流和心室切开术的瘢痕组织。非持续性的室性心动过速的临床意义,特别是预防心律失常治疗的适应证仍然不清楚。室性心律失常的发生率高和猝死发生率低之间的关系是不一致的。动态心动图的异常或电生理研究的预测价值还没有确定。另外,预防心律失常的治疗对于无症状的先心病患者几乎没有意义。这些治疗有致心律失常的潜能、负性肌力作用或有严重的心脏以外的副作用。结论是没有足够的证据去宣布,对有非持续的心律失常但无症状的患者,进行预防性治疗。相比之下,在几乎所有大系列的法洛四联症术后的患者中,都有少数猝死,出院后室颤,或持续性室性心动过速的病例。鉴别个体的“危险性”和正确的治疗仍然是个挑战。报告显示,右心室的电和机械特性之间的联系,可能有临床相关性。体表心动图的QRS间期和心胸比例有关,在回顾性综述中,QRS间期>180ms是猝死和出院后心脏骤停的标志。其他的报告显示,在大量的患者的评价中发现有QRS间期延长的趋势,可能发生猝死,但在个体患者中预见的准确性低。对于法洛四联症或其他先心病成人患者,更精确地危险性分级是必要的,包括静息态和负荷后的血流动力学和电生理检查,评价心室的后电位和心率的变异性。应该记住,除了注意法洛四联症术后的室性心律失常以外,这些患者的发病率?主要是来自房性心律失常。

成功地用于治疗心脏结构正常的心律失常患者的射频消融(见第36章),已应用于先天性心脏病患者。因为复杂的心脏解剖、增大的心腔、潜在的传导系统的异常定位和多折返回路,这些代表了一些最有挑战的电生理过程。另外,消融的作用,不仅是在辅助通路或房室折返性心律失常,而且在心房内的折返性心律失常,具体表现在如Fontan和Mustard或Senning术后。

(五)妊娠

随着伴有复合畸形或先心病术后达到育龄的妇女人数的增加。考虑到母体和胎儿的危险性,以及后代先心病的发生率,应寻求建议。在美国,大多数孕妇的心脏病是先天性的。正在积累关于有很多复合先天性异常者妊娠后果的数据。对于所有的已进行或未进行外科手术的患者,均必须

进行妊娠咨询。评估包括详细的病史、体格检查、心电图和X线胸片结合全面的超声心动图评价心室功能，所有的瓣膜病变和缺损，以及肺动脉压力。如果无创检查肺动脉的压力和阻力不确定，心导管检查是必需的。负荷检查可以对功能性的能力行细节性评价。

在妊娠期间母体的心血管系统会有非常显著的变化，包括血容量的大量增加(30%～40%)，外周血管阻力的下降，和心排血量的增加(大约40%)(见第92章)。通常，由左向右分流或瓣膜反流的妇女能够耐受妊娠，而有右向左分流或瓣膜狭窄的妇女则较差。有小的或中度的左向右分流和肺动脉压正常的患者，可以期待一个不困难的妊娠和生产。在有大量左向右分流的患者，妊娠会激发或加重心衰。有发绀的患者最大的问题是怀孕至足月，早期自发流产的概率很高。早期的研究显示，发绀的程度越高(通过母体的血红蛋白反应出来)，自发流产的概率越高，而且使胎儿致残致畸变的概率更多。如果母体的血红蛋白>80g/L(18g/dl)，婴幼儿很难存活。从Presbitero等的研究证明，缺氧的程度和胎儿的死亡有明显关联，(表74-3)。当母体的氧饱和度为85%时，17个孕产妇仅能得到2个存活婴儿(12%)。在45个发绀的母亲中，96次孕娠仅得到41个存活婴儿(43%)。在这个系列研究中有49次自发流产和6次死胎，再次说明有发绀性先心病的母体生产的高风险性。在妊娠和生产过程中的精细护理，能够减少母体并发症的发生率，但发生率仍然是相当可观的。这些患者需要休息的和短的生产过程以避免脱水和败血症。在这种情况下，是否继续妊娠取决于对于母亲和胎儿的危险性的评估和患者希望有孩子愿望的权衡。

表74-3 发绀先心病胎儿出生的情况及与母体发绀的关系

	血红蛋白(g/dl)[1]			动脉氧饱和度(%)[2]		
	≤16	17～19	≥20	≤85	85～89	≥90
妊娠(n)	28	40	26	17	22	13
活体分娩(n)	20	18	2	2	10	12
活体出生(%)	71	45	8	12	45	92

(1)两名妊娠妇女不知道血红蛋白水平

(2)44名妊娠妇女不知道动脉氧饱和度

来源：来自Presbitero P，Somerville J，Stone S，et al. Pregnacy in cyanotic congenital heart disease：Outcome of mother and fetus. Circulation，1994，89：2673-2676(复制得到出版商和作者的许可)

不管是在艾森曼格综合征或是原发性肺动脉高压的患者，肺血管阻力的升高，都是妊娠的明确禁忌证。艾森曼格综合征的妇女妊娠引起的死亡率大约为50%。终止妊娠一直是首选的；理想的做法是应该在心脏麻醉的状态下做。如果患者已是妊娠晚期，不能终止妊娠，应该采取措施维持足够的前负荷和防止血管扩张。对这些患者围生期的理想处理是有争议的，因为个体的经验有限。阴道的顺产通常比剖宫产的出血量少。但后者可以在所有的医护人员的照顾下迅速完成。一份报道建议在基础麻醉的条件下选择剖宫产的方式。在事前预防性的使用肝素还是生产后使用是有争议的，没有确定统一的意见。即便是在成功的生产后，由于恶化的血流动力学或肺梗死导致的死亡，通常发生于术后数天内。有马方综合征和主动脉根部扩张(>40mm)的患者有发生主动脉夹层和破裂的高危险性，那些没有心血管疾病的主动脉根部小的患者通常能够较好的耐受妊娠，危险性是不可预测的。有重度主动脉瓣狭窄的患者也有高风险，因为伴随着妊娠会出现后负荷的下降，同时增加瓣膜的压差。早期的报告提示，在主动脉缩窄的患者，主动脉破裂和脑出血的危险性高，最近一些数据令人鼓舞。胎儿的危险性的增加，可能是由于胎盘供血不足的结果。

对于有人工机械瓣的孕妇的处理是个特殊问题，因为母亲存在血栓栓塞的危险，而抗凝对胎儿

有风险(华法林可以通过胎盘并能致畸)。根据母体的愿望和依从性,使用未分解的肝素,在妊娠3个阶段的第1个和第3个阶段由经静脉及皮下注射,华法林是第2个阶段的治疗选择。在妊娠期肝素的抗凝效果较差,即使是精细控制的抗凝过程,也有瓣膜血栓的风险。此外,这种治疗有增加失去胎儿的危险。没有关于低分子肝素的对照研究。由于肝素的结果不好,尽管有致胎儿畸形的风险,一些临床医师仍建议在妊娠全程使用华法林。如果华法林的剂量<5mg/d风险可能减小。尽管,对于使用华发林致畸的事实被过分强调,这种做法仍有争议。在为孕妇开心血管药物处方以前,必须考虑到药物对母体和胎儿的作用。

产程处理时应特别避免循环容量、血压或心排血量的迅速变化。在多数患者,推荐阴道分娩,特别小心母体的体位和镇痛的试剂。对于阴道分娩,AHA已不再推荐用心内膜炎的预防性治疗。但是,这些不是建立在对照数据上,大多数心脏专家推荐对于几乎所有的先心病患者分娩时应使用抗生素。

(六)基因咨询

复发的风险是一个重要内容,应该为所有可能有先心病的父母提供基因咨询。估计8%的先心病的原因是基因性的(如 velocardofacial 综合征和 Holt-Oram 常染色体的显性遗传综合征)和2%的环境因素(先天性风疹综合征)。其余的是基因和环境因素相互作用。家庭一级亲属受影响的人数越多,复发的危险性越大。据报道,先心病患者同胞的复发危险性为1%~8%。对于潜在受影响的父母亲,后代的复发危险性是主要内容,存在的数据较少。早期的报告显示后代的复发危险性明显的高于同胞。NHS-2的研究提示为低风险性(主动脉瓣狭窄为1.2%,肺动脉瓣狭窄为2.8%和室间隔缺损为2.9%)。在系列报告中,关于复发的危险性有显著差异,可能与研究设计中的固有因素,检查的偏差,以随访内容的不同有关。此外,这种类型的先心病的复发率普遍高于其他(如左心室流出道狭窄)。复发的危险性在妊娠期的母亲比父亲高。积累更多的信息对于患者的咨询是非常有价值的。妊娠18周时胎儿超声能够提高早期诊断。

(七)检查和图像

经胸超声心动图和心导管心血管造影术是儿科心脏病学主要的检查手段。虽然由于成人的体形因素或者外科手术引起的胸壁异常导致采集图像时会有些困难,经胸超声心动图对于成人心脏病学仍然是很重要的工具。经食管超声心动图在确定心脏结构和功能方面越来越重要,多平面探头和彩色多普勒可以同时评价解剖和病理生理学。通过这种方法心脏的重要区域可以得到较好的显示,包括系统的和肺静脉引流,心房的病变(包括心房内隔膜的功能),主动脉瓣的解剖和功能,左心室流出道的病变(包括马方综合征的升主动脉),心腔内血栓或赘生物(图74-1)。术中经食管超声心动图在先心病的外科手术修复中尤有帮助,可以提供新的信息改变外科手术方案,或更新原先的修复。

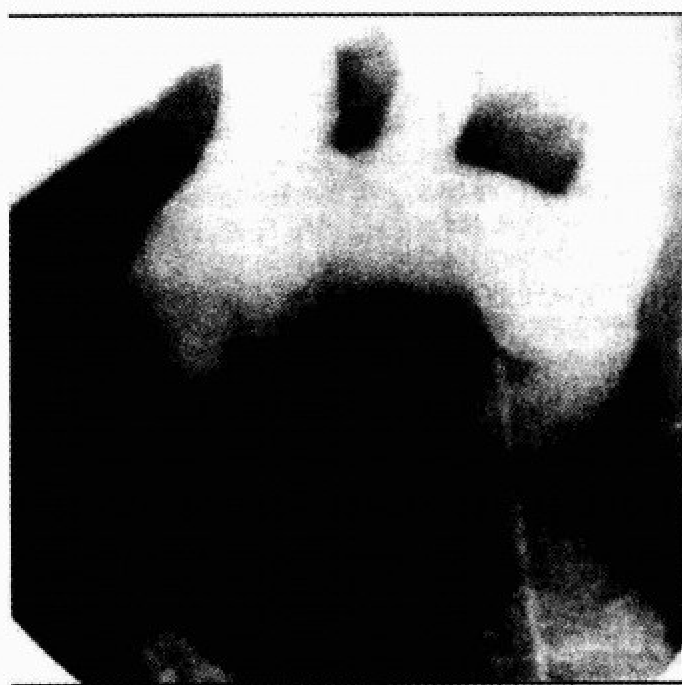


图74-1 经食管超声心动图显示的有马方综合征的患者和扩张的 Valsalva 窦

在主动脉瓣叶的上方可以看见主动脉夹层的内膜片

磁共振能够提供宝贵的解剖信息,在有些病例比超声甚至比食管超声更有优越性。技术的迅速发展,包括三维图像重建、软件研究血流动力学,如血流频谱,磁共振图像可以减少有创检查的需要(图74-2)。具有采取而且能够解释MRI信息的专业医师局限在某些中心,但是所有处理成人先心病的患者的单位都应有MRI这种设备。

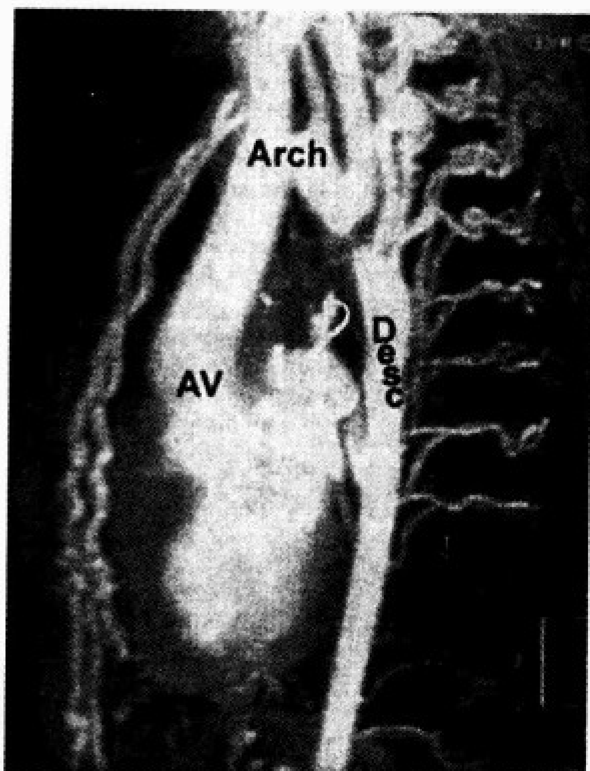


图 74-2　磁共振血管造影

33 岁的男性，有严重的缩窄和广泛的侧支循环的建立包括肋间动脉和内乳动脉。AV. 主动脉瓣；Desc. 降主动脉。来自：Oh JK，Seward JB，Tajik AJ：Congenital heart disease. // Oh JK，Seward JB，Tajik AJ (eds)：The Echo Manual，2nd ed，Philadelphia-New York：Lippincott-Raven，1999，233（从出版商和作者那儿得到了复制的许可）

伴随心脏导管诊断需要的减少，介入治疗先心病的范围和适应证却大幅度的提高。外科手术修复后残留的缺陷，包括冠状动脉瘘、瓣周瘘、肺动脉瓣狭窄这些在导管室都能够得到治疗。对于复杂的先心病患者的治疗，经常可以通过外科医师和介入科心脏病医师的合作计划而实现。对于其他相对简单的病变——包括动脉导管未闭、肺动脉瓣狭窄、房间隔缺损/卵圆孔未闭和特定类型的室间隔缺损，避免外科手术的确定地治疗可以通过导管介入实现。

二、社会心理部分

在成人期，对于先心病的患者是关键性的转换。在快 20 岁的时候，青年人必须了解他或她心脏病的特点和并发症。要有一些关于就业、保险、社会化、避孕、锻炼和运动方面的意见和指导。

(一)就业

大多数患者能够工作也应该能够进入适合他们体力和智力的行业。先心病自然病史报告显示在和国家的正常标准相比，在室间隔缺损、肺动脉瓣狭窄和主动脉瓣狭窄的患者中较大比例的都受过较高水平的教育(大学或以上)。对于大组的更复杂的病变没有相似的数据，尽管他们的境况毋庸质疑会更糟。

除了许多先心病成人患者相当出色的潜力外，工作上的歧视经常能够碰到，甚至在已经被心脏病专家治疗过的患者。在美国，1973 年的国家康复行动通过强制那些拥有≥10 个雇员的雇主考虑，进行现有工作的能力，而不是未来可能恶化的预案，来制止工作上的歧视和差别。在其他国家雇主会经常考虑到这些人会出现的旷工或职业生涯的缩短。所以在这种境况下，有先心病的青年人通常处于劣势，尤其是申请那些需要长期训练的工作。

对于那些对他人的安全有直接责任的工作是限制的，如驾驶汽车和卡车。绝大多数军队部门拒绝有心脏病史的申请。商业航线的飞行员，领航员是有明确规定的，并要接受定期检查。在欧洲，对于由机组负责的航班，心源性猝死或急性致残的可考虑接受的风险每年低于 1%，而单人飞行的是 0.1%。被标准界定的低风险的先心病的数量仍然很小。

(二)保险

由于没有足够的长期存活率的资料，先心病的年轻患者难以得到生命保险。用来评价危险性的多数数据，不是用于申请现有药物和外科手术的。1986 年，在美国的一项调查显示，仅是有非常简单病变的患者有常规的保险比率。这些包括轻度的肺动脉瓣狭窄，不复杂的已修复的房间隔缺损、室间隔缺损和动脉导管未闭。1993 年在英国进行了类似的调查评估先心病年轻患者的就业和保险情况。通常，保险政策限制于早期的调查，大多数病变的保险金很高或者根本不提供保险。明显的不一致性，使得人们不得不“各家比较后再购买”。这种状况，在专业的健康护理能够提供关于现有治疗方案相关的发病率和死亡率的高质量的随访数据后，可得到改善。(见第 104 章)。

尽管手术修复，但对于先心病的患者通常要

照顾到成年，在许多国家，医疗费用激增。儿童时期所需的医疗费用通常由父母保险偿还。这种保险范围通常到患者的成人期便会终止。这个时期新的保险，常常会不负担心脏自身情况的药物和外科手术的费用。结果，21岁以后的成人先心病的监控水平急剧地下降。主要的问题是不能进行性的规律的随访；因为，用在成人先心病上的费用，明显低于用于其他慢性疾病上的费用。

(三)社会心理发展

有对照的大组先心病的社会心理的纵向研究很少，而且难以解释。大多数先心病患者表现出良好的适应性，但还是有与他们的同辈“不同”的难以言明的感觉。通常缺少自尊心和害怕被孤立。这些感觉经常为运动的限制，有瘢痕心脏的症状，去医院随诊以及父母的过分呵护。最好，应该鼓励患者过正常的生活，并公开地讨论有关他们的心脏疾病。对于性活动、结婚和生孩子的焦虑是常见的，但有些患者发现这难以讨论，尤其和私人诊所的医师。这些内容最好经常由护理组来完成，包括护士、社会工作者和心理学家。患者可能发生不满和反抗权威人物的情绪，包括医师，导致遵守医疗咨询受到影响。

先心病对于智力的影响是有争议的。检查的解释必须考虑到许多患者在儿童期有非常异常的经历，缺乏校园的经历以及减少的社会活动。所有的智力研究除外了基因综合征和其他形态学的异常，躯体的或神经的缺陷的患者，但是细微的异常容易漏掉。某些发展方面看上去更受先心病的影响。比如，发绀的孩子行走滞缓，但说话不受影响。这会影响和以后的行为的相关的早期IQ检查。数据显示发绀与轻度的智力障碍有关。但可以通过早期的矫治外科手术，甚至包括心肺架挢术减轻。

(四)避孕

性活跃的年轻人的性活动应给予正确的避孕意见。通常，低剂量的口服雌激素对于先心病的年轻妇女是安全的。有高血压的妇女(如合并主动脉弓部缩窄)和那些肺血管疾病或发绀合并红细胞增多症者例外。黄体酮制剂是可以选择的，尽管它们的避孕效力较低。然而，对于心衰患者不合适，因为有水潴留倾向。使用避孕套或隔膜避孕是有效而安全的，但宫内装置不能用，因为有心内膜炎和增加出血的风险，尤其在发绀的妇女。严重肺血管疾病的女性，怀孕会导致产妇的风险，应考虑用腹腔镜绝育术。

(五)锻炼和运动

锻炼能使身体和精神受益。它可以带来心血管适应性的改善和减少肥胖、高血压和缺血性心脏病的趋势。另外，参加锻炼和运动是青年和成年人正常生活的一部分。在很多先心病的成年人，活动耐量减低，甚至在外科手术后。在监护的先心病的个人活动耐量减低，反映缺少规律的锻炼。这经常是由医师监督，如果有疑问，倾向于限制活动。

第26届Bethesda会议提供对于有心血管异常的运动员参加竞技的建议。主要的考虑是身体碰撞的损害或晕厥的后果。另外的考虑是，是否长期的锻炼可能导致进行性的血流动力学的恶化(如左心室肥厚和主动脉瓣狭窄)。在有些病例，活动耐量正常，危险性小，如在小的动脉导管结扎以后。另一些病人的活动耐量受限，而且危险性高，如严重的肺动脉高压。在上述两个极端之间的病人，必须因人而异，应根据潜在的心脏缺损、血流动力学状态和运动类型和练习的形式(如社会或竞争的、接触的或没有接触的)综合考虑。正式的测试应当(最好包括测定氧摄取量)作为衡量工作的能力，也是亚级和最大的耐力的根据，以确保病人的安全。12min行走测试可给功能性耐量好的提示，踏车运动为更加紧张的锻炼方案，可揭示隐蔽的心律失常、缺血或血压下降(见第16章)的危险性。主观的估计活动耐量经常是不准确的。

通常容量超负荷、瓣膜反流、左向右分流病人的运动耐量好，而压力负荷、瓣膜狭窄和右向左分流者则不好。由Bethesda会议提供的建议应该只能被认为是指南。了解患者的病情，对于患者训练及竞争反应(病理生理和心理方面)有丰富知识的内科医师，可以选择修定这些建议。那些有症状性心律失常、晕厥、肺动脉高压或心肌功能失调病史的患者应被特别关注，因为他们有高危险性。有固定的、增高的肺血管阻力的患者活动耐量受限，对于他们，锻炼是相当危险的。应该鼓励步行，但紧张的锻炼应该避免。最有争议的建议是针对主动脉瓣狭窄和马方综合征的。在前者锻炼有导致猝死或者左心室肥厚的进展的副作用，而在后者则有增加主动脉进行性扩张的危险性。

那些有中至重度的主动脉瓣狭窄的患者，应劝告避免中度和（或）紧张的活动。有马方综合征的患者，特别是那些有主动脉扩张者，应劝告他们避免等长运动和可能碰撞身体的活动。然而很多以修复了先天性心脏缺损的成年人活动耐量受损，督导训练项目可以改善增氧健身法的适应性和增加他们参加运动的安全级别。这些项目也可以提高心理适应性和自信。

三、外科手术考虑

（一）再次外科手术

先心病的成年人再次外科手术提出了特别的挑战。经常比他们原来的手术过程风险更高。细致的术前安排包括全面的理解心脏的解剖和它与原来外科手术报告的关系。再次的胸骨劈开尤其危险，特别是紧贴在胸骨下的心室是一个高压腔，或心外的管道就在这个位置上。在二次外科手术患者中，血流动力学和呼吸的问题特别常见，这是因为外科手术过程加长，原先的瘢痕心肌、肺部疾病和更多的使用血液制品。二次外科手术对那些相信儿童期外科手术能够治愈的患者及家属来说也是一个震惊。结果，常有怨恨情绪、机智性应答是需要的。二次外科手术的适应证如下（表74-4）。

表74-4 成人先心病再次外科手术的适应证

1. 在特定的置入人工瓣膜，早年放置的心腔外管道由于身体的增长而尺寸不够不可避免再次外科手术
2. 修复后残余畸形：法洛四联症术后室间隔缺损和房室间隔缺损术后左侧房室瓣反流
3. 修复后新的或复发的畸形；主动脉瓣下狭窄，主动脉瓣的再狭窄，法洛四联症的肺动脉瓣反流
4. 分期修复的复杂畸形；肺动脉瓣闭锁合并室间隔缺损
5. 意料之外并发症：感染性心内膜炎
6. 无法矫治的先心病的心脏或心肺联合移植
7. 先心病的患者有了新的获得性的心脏病；冠心病

（二）不可避免的再次外科手术

早期修复先心病的缺损，包括置入人工瓣膜或心腔外管道，所以需要再次外科手术替换这些人工制品，它们可能太小或退化。心外通道常常用以修复肺动脉闭锁合并室间隔缺损、永存动脉干、大动脉转位左心室流出道梗阻、先天性矫正型大动脉转位合并左心室流出道梗阻、室间隔缺损和Fontan外科手术的早期。梗阻的进展受管道类型和尺寸、置入技术和原先外科手术时间的影响。在143例异种管道移植后存活的病例中，所有的病人，10年以后都需要置换移植的管道。同种移植主动脉或肺动脉及瓣膜都已经被用作治疗肺动脉闭锁合并室间隔缺损。对于所有的管道，钙化和阻塞仍然是明显的并发症。除了管道自身之外，改良外科手术技术和使用大的通道，明显改善早期置换的需要。促成了利用心包的人工顶部，放置在移植管道的纤维组织床上，允许置入一个大的组织瓣膜。有右侧管道的患者需要细心的随访，直至管道的预期寿命，因为严重梗阻的体征是轻微的而且容易漏掉。导致很晚才进行置换。其后果是使右心室功能恶化，增加外科手术的风险和不能够完全逆转。通常选择适宜的无创评价方法超声心动图或MRI检查的患者，也可以由心导管和造影同样提供信息。如果右心室压力是左心室压力的75%或有明显的心室功能恶化的证据，通常需要再次外科手术。

（三）残余和复发的缺损

残余和复发的缺损明显地影响发病率和死亡率，如果在首次外科手术后没有仔细评价，则难以区分。

据报道，随访31年的研究发现，法洛四联症术后需要再次外科手术的比率为1.8%～13%。室间隔缺损和右心室流出道狭窄是常见的残留病变。肺动脉瓣反流尤其常见，特别是在首次外科手术中使用了跨环补片者。这些代表了成人再次外科手术最常见的适应证。肺动脉瓣反流给右心室带来的血流动力学后果，大于其他缺陷，如残余的狭窄和（或）室间隔缺损。在外科手术后的前

20年内，常常不需要肺动脉瓣的置换，但后期由于它对于右心室功能的危害作用，则更多的进行了替换。适应证包括进行性的右心室的扩张和活动耐量的减少。这时通常合并进行性的三尖瓣反流和房性心律失常。在进展到右心衰竭以前进行外科手术，临床状态和右心室功能都会得到提高和改善。系列的随访中评价肺动脉瓣反流的合适方法还未确定；而且合适的介入治疗指南也未建立。

一些研究强调了儿童期的主动脉瓣切开术的姑息特性。单独的主动脉瓣狭窄缘由于主动脉瓣二瓣化畸形，尽管婴儿期和幼儿期的主动脉瓣结构异常更加严重，而且外科手术的效果也更差(见第73章)。在1岁以上的59例进行主动脉瓣切开术的患者，5年的存活率为94%，而22年仅为77%。36%进行了二次外科手术，在22年时，再手术的可能性是44%。严重的事件包括死亡、二次外科手术和心内膜炎归纳起来的事件，5年的无事件发生率是92%，但是22年为39%。其他研究报道的长期效果类似。再狭窄的原因还没有详细的研究，可能与残余狭窄的程度有关。

1. 分期修复　对于复杂的先心病，直到循环的解剖和生理被分期“矫治”后，才能进行完全的修复。是个或更多的姑息性手术来进行特定的外科手术。这些过程对于以下的先心病是必需的，包括肺动脉闭锁合并室间隔缺损、肺动脉发育不良、多焦点肺动脉供血。姑息性手术可以增加中心肺循环的血流，通过血管吻合肺动脉的侧支血管分流肺动脉血流(直接或间接)最终提高治疗能力(在右心室和肺动脉间置入管道和闭合室间隔缺损)这样会得到可以接受的右心室和左心室压的比率。已报道，外科手术效果良好，但远期的效果尚未可知。

其他的情况，在复杂先心病的有功能性单心室的年轻患者，如在儿童期，已做体-肺分流或肺动脉环扎姑息性手术，可进行最后确定的手术。在为Fontan外科手术经过严格选择，左侧心室的负荷继发于体肺分流，缓慢增加的患者的长期效果更好。Fontan外科手术应认为是姑息性而不是根治的外科手术，远期的问题较多。

2. 非预期的再次手术　非预期的再次手术包括低灌注的循环中的血栓形成，如Fontan，人工瓣膜的功能失调或血栓，以及感染性心内膜炎。在复杂先心病中后者尤其难以诊断因为赘生物的位置不容易看到(如Blalock-Taussing分流)，有未受控制的心内膜炎患者再次外科手术的风险性特别高。

(四)心脏和心肺联合移植

尽管在过去的30年，对先心病的治疗已取得重大成就，但仍有越来越多的成人患者的生活与生存状况恶化。惟一能做的是心脏或心肺联合移植术，尽管术后遗留了胸壁切开、复杂的静脉解剖和肺静脉远端阻力限度的多重外科问题；但是这组病人的结果可能极好。供体短缺和监测单个器官排斥反应的能力激发了对原发肺动脉高压和艾森曼格综合征(结合闭合分流)需要进行单肺移植的巨大兴趣。

(五)成人先心病的首次手术

先天性心脏缺损的首次外科修复术可能在十几岁或者成人时期。这是因为在儿童期，病损较轻而且血流动力学改变不明显，但是随着时间的推移而严重地发展。这样的例子包括主动脉瓣二瓣化畸形合并进行性狭窄、马方综合征合并主动脉根部扩张以及三尖瓣下移畸形合并进行加重的症状。另外，有的病变，如轻到中度的房间隔缺损可以被漏诊或误诊一直到成人期。在某些复杂先心病，病变的组合形成血流动力学的平衡状态，不需要介入治疗而能存活较长。如心室双入口、肺动脉瓣狭窄、复杂的肺动脉瓣闭锁和法洛四联症在恶化以前，患者的状态一直可以保持到20多岁甚至是30多岁。心脏外科仅考虑到青春期或年轻成人往往是可怕的。胸部的瘢痕会带来不安，患者的社会和工作都应区别对待，所有这些都需要内科医师带有同情心的处理。

(六)非心脏外科手术

在没有充分准备的情况下，先心病的成人患者进行非心脏外科手术是造成不可避免的发病率和死亡率的主要原因。心脏再次外科手术可能遇到的所有麻醉的风险和非心脏外科手术一样，但后者可能被那些不太熟悉先心病的医疗队伍来完成。在许多先心病患者，心律失常和因药物抑制心室功能的危险性增多。外科医师必须意识到起搏器和起搏器电极可能影响的透热疗法的安全使用。感染性心内膜炎的预防治疗需根据外科手术

和介入操作过程选择抗生素的疗程(见第81章)。有肺血管病变的患者,因全麻可能出现体循环血管阻力的突然降低而导致危险的后果。在未行外科手术的法洛四联症患者,类似的血流动力学变化会引起严重的发绀,必须强制性地细致地进行术前、术中和术后的血流动力学监测,同时避免使用血管扩张的麻醉制剂、缺氧、低通气及血流和容量丢失。发绀患者的止血机制受损,部分病人可能在应用抗凝药。在有心内分流的患者,进行静脉内药物和输液时必须非常谨慎,因为气体和栓子会到达体循环。先心病患者进行非心脏外科手术的安全性在内科医师、麻醉医师和外科医师相互了解和熟悉这些内容的情况下不断地增强,应寻求专业咨询,如果必要建议患者去更有经验的医院治疗。

四、特殊的病变

(一)一般的考虑

一些在成人先心病中常见的病变,可能有自然和非自然的生存,见表74-1和表74-2。

心内直视手术时期相对较短,但手术技术的演进在不断地改进,随着倾向于早期治疗的趋势对心肌的保护作用不断提高,但目前实践中尚不具备。

正确运用生存分析对解释随访数据是非常重要的。尤其使用可能危险性比例(hazard functions)提供对瞬间风险的估计尤为可贵。下一节涉及的一些在成人先天性心脏病中见到的特殊缺损。

(二)房间隔缺损

房间隔缺损是青少年和成年人中最常见的先天性异常,在这个年龄组的先天性心脏病中占了30%。大约75%为继发孔缺损,20%为原发孔缺损,5%为静脉窦缺损,其他部位的缺损非常少见。合并的病变包括肺动脉瓣狭窄、二尖瓣脱垂和二尖瓣反流。房间隔缺损可与其他综合征并存,包括Holt-Oram综合征(见表12-2),可能是家族性的。在后者,传导疾病体现为P-R间期的延长,有传导阻滞的报道,但很少。鲁特巴赫综合征(房间隔缺损合并二尖瓣狭窄)现在也非常少见。

1. *自然病史*　存活到成人多见,活到80、90岁的也有报道。然而,预期寿命不确定。前20年的死亡不常见,但40岁以后,死亡率每年约增加6%。因为症状很少见直到晚年才出现,而且体征不明显,致使缺损可能在很多年都没有发现。以后的自然病史以进行性的症状加重和心脏扩大,房性心律失常的发展,右心室肥厚和肺动脉高压为特征。症状发展的机制是多因素的,见下:

(1)由高血压或冠心病引起的左心室顺应性的改变,随着年龄的增加加大分流量。长期的右心室容量超负荷,尽管相对容易耐受,最终导致右心室功能失调和进行性的三尖瓣反流。

(2)室上性心律失常,特别是房颤和房扑,随着时间的推移可能导致症状和心力衰竭(图74-3)。

(3)30年以后出现进行性的肺动脉高压。

(4)较少见的并发症,包括系统的和肺的栓子、复发的胸部感染和感染性心内膜炎(在合并二尖瓣病变的患者)。

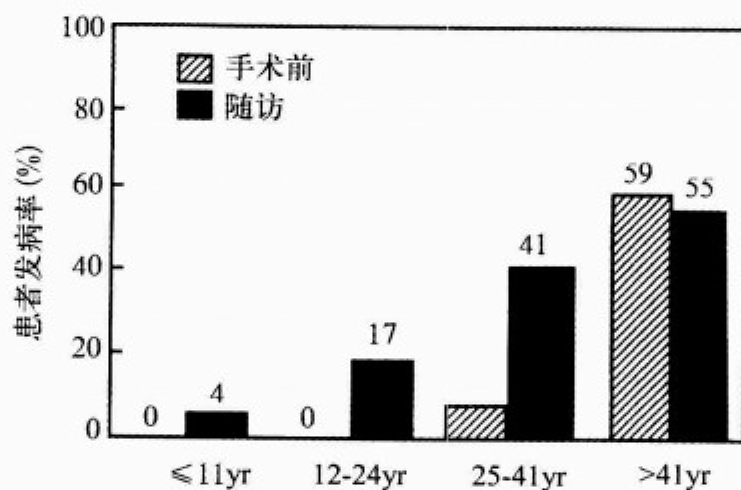


图74-3　术前房扑或房颤的发生率和根据房间隔缺损外科手术时的年龄,术后远期的随访结果

来自:Murphy JG, Gersh BJ, McGoon MD, et al. Long-term outcome after surgical repair of isolated atrial septal defects: Follow-up at 27-32 years. N Engl J Med, 1990, 323: 1645(从出版商和作者那儿得到了复制的许可)

2. *处理*　直接缝合或补片的外科闭合手术已经应用逾40年。外科手术的低风险(外科手术死亡率<1%),肺血管的阻力没有明显的增高。在年长的患者(≥40岁的患者),闭合的指征有些争议。Shah等对比了25岁后被诊断的患者的药物治疗和外科手术治疗的效果。这项非随机的研究,对患者随访20多年的结果发现,存活率或症

状在两组间没有明显的差异；在随访期内也没有明显新的心律失常、卒中或其他的栓塞现象。值得注意地是，在药物和外科手术组均有70%以上的患者表现为无症状，部分的解释为药物治疗组有较好的效果，有91%的存活率。Konstantinides等评价179例，有继发房间隔缺损40岁以上的患者，对比了药物和外科手术治疗组的效果。他们证明外科手术修复后死亡率减低，10年的存活率为95%，药物治疗组的10年存活率为84%。非致死性心血管并发症和房颤和房扑的发生率在两组间相似。药物治疗组有34%患者的功能状态恶化，而很多外科手术患者都有改善，尤其是Ⅲ或Ⅳ级者。

随机研究对比了232例，40岁以上的外科手术修复继发孔房间隔缺损的患者和一组年龄相仿的241例药物治疗的患者。所有的患者的NYHA分级都是Ⅰ和Ⅱ级。生存分析（平均随访7.3年）揭示，总存活率在外科手术组及药物治疗组之间没有差别，但是非致死性并发症的发生率，在外科手术修复组减少。因此，似乎可合理地断定，有症状的成人患者手术后会改善，而真正惟一的禁忌是严重的肺血管疾病。当外科手术被耽搁时，症状会进展，外科手术修复也无法阻止房颤和血栓栓塞事件。那些以前就存在房颤的患者，伴随进行右侧迷宫外科手术有助于恢复和维持窦律。对于无症状患者的处理不明确，但是闭合缺损可以停止右心室的容量过负荷，三尖瓣反流和肺血管疾病的进展，此手术的风险很低。标准的外科手术方式仍然是正中开胸，但患者应该意识到胸骨切开术和乳房下切开术的区别。尽管死亡率可能较高，但最后的瘢痕组织可能不会令人不安，尤其对年轻妇女。

有些患者，可以使用心脏导管放置各种封堵器闭合房间隔缺损。多中心非随机的试验报道，封堵的成功率优于外科手术，但选择合适的患者是封堵成功的重要因素。最终，经导管技术是闭合适当大小、解剖和部位的房间隔缺损的外科手术的替代疗法。另外，卵圆孔的出现被认为是脑栓塞的一个危险因素。决定无症状的卵圆孔未闭患者的危险性和治疗的指征是高度争议的领域。有明确介入指征的患者可以选择导管治疗。

3. 远期结果　在1956－1960年一项研究外科手术修复房间隔缺损的患者，24岁以下行外科手术患者的远期存活率，在年龄和性别间没有明显的差异。25～41岁的患者的远期存活率好，但不如对照组，而41岁以后修复的患者的存活率较低（见图74-3）。老年人、合并肺动脉高压对远期的死亡率有附加的副作用。在这个和其他系列的研究中，房颤和房扑在术前和术后都有增加的趋势（图74-4）。远期死亡者，22%是由卒中引起，所有这些患者都有术后的房颤或房扑。这些数据支持现有的学龄前修复的策略。对在60～78岁的进行外科手术缝闭房间隔缺损的66名患者的研究提示，与未行外科手术、年龄、性别匹配的对照组相比，对于出院的患者的存活率是有益的。一项对70岁以上患者的研究显示，NYHA分级为Ⅱ和Ⅲ级的患者，外科手术治疗的存活率明显优于药物治疗组。NYHA分级为Ⅳ级者，药物或外科手术的治疗效果均较差。

在前20年进行外科手术修复的患者的存活率接近正常，发病率低对就业以及保险的推荐有重要的意义。应鼓励引导这些患者正常的生活，在没有血流动力学或电生理后果的情况下，竞争性运动不应受到限制。在30多岁或更晚时进行外科手术修复的患者需要仔细和规律的监护。尽管远期的存活率是好的，室上性心律失常的进展和脑血管事件的风险是需要关注的。抗凝适宜房颤的患者，同时应考虑用于没有其他禁忌证，有室上性心动过速或房扑的患者。在外科手术结束后肺动脉压增高、术前和术后有心律失常、心室功能不全或并存心脏疾病的成人患者，建议长期随访。

（三）室间隔缺损

尽管单发的室间隔缺损是婴儿和儿童期最常见的先天性异常，但由于某些原因，在青春期和成人期则非常少见。首先，绝大多数有明显血流动力学意义的缺损在儿童期就已经被外科手术修复；其次，小的或中等的膜周或肌部缺损会自发缩小和闭合（这种缩小的概率会随着年龄增加而减少）；最后，大的无法外科手术的缺损在早年就会死亡。有单发室间隔缺损的成人被划分为以下四组：①那些小的、限制性缺损或开始就小，或已经部分闭合；②有艾森曼格综合征和明显右向左分流及发绀的患者，需要与继发性肺动脉漏斗部的狭窄区别，而后者可能减少左向右分流和导致有

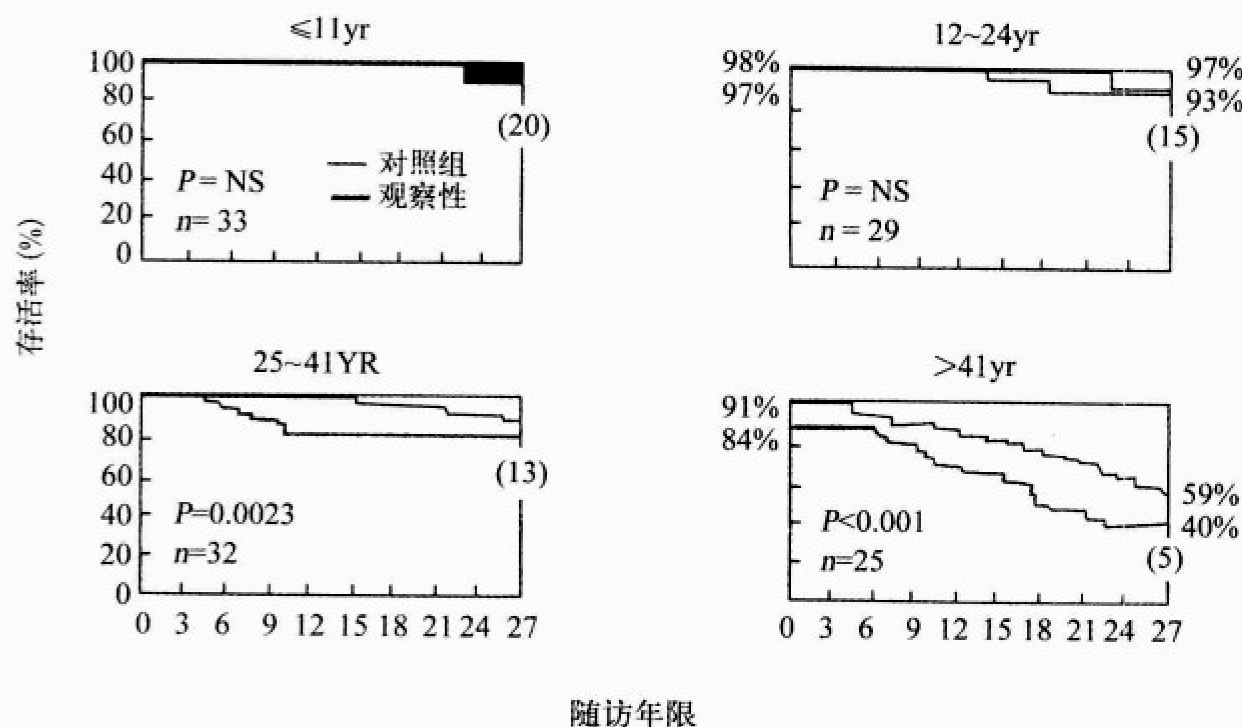


图 74-4 在应该外科手术的年龄进行房间隔缺损修复术的围手术期的存活者的长期存活率

对照组是年龄和性别相仿的人群。来自：Murphy JG, Gersh B J, McGoon MD, et al. Long-term outcome after surgical repair of isolated atrial septal defects: Follow-up at 27-32 years. N Engl J Med, 1990, 323: 1645。(从出版商和作者那儿得到了复制的许可)

分流逆转的发绀(见第 73 章)；③偶尔中等的限制性缺损的诊断被忽略，或者是到了儿童期还未闭合；④在儿童期缺损已闭合。

1. 自然病史　小的限制性室间隔缺损自然病史是非常好的，但终身需要预防心内膜炎的治疗。有膜周缺损或缺损在间隔流出道的亚组患者，可以导致主动脉瓣脱垂和主动脉瓣反流，并会发展，而且到 20 来岁时，经常很严重。随着关闭不全的加重，室间隔缺损可以被脱垂的主动脉瓣闭合；如果继续进展，主动脉瓣置换是必要的。这种缺损与感染性心内膜炎的高风险相关。严重的和进行性的肺血管疾病是非限制性、大缺损的年老患者的特性。艾森曼格综合征的患者可活到年轻成人，但是常并发右心衰竭，矛盾性血栓以及红细胞增多症导致 30 多岁时死亡。偶尔，有中等大小的室间隔缺损和左向右分流的患者，没有发展为肺血管疾病，在青春期和年轻的成人出现疲乏的症状，活动受限和呼吸道感染。

2. 处理　有小的室间隔缺损，没有症状的患者，应非手术治疗。持续的医疗随访有助于提醒患者进行预防感染性心内膜炎的治疗，在寻找工作及保险时减少不合适的歧视。室间隔缺损合并主动脉瓣脱垂和主动脉瓣反流者，即使分流量少，也应该接受外科手术，以阻止主动脉瓣病变的进行性恶化。在少数有明显的左向右分流(肺与体的血流比超过 2:1)，但肺血管的阻力低的成年人，是外科手术修复的适应证。有大的室间隔缺损和漏斗部缩窄导致右向左分流的发绀患者的处理，和法洛四联症类似。

不幸的是，成年人仍可见到大的室间隔缺损和肺血管疾病。那些有边界肺血管阻力(7～10U/m^2)者，可以尝试外科手术，但效果不可预期，除非闭合缺损，否则肺血管疾病可能进展。对于有严重的肺血管疾病的患者，尽管前列环素有一些作用，药物治疗和考虑心肺或单肺移植是惟一实际的选择。

3. 远期效果　外科手术的远期效果是好的，但是整个组的期望寿命不理想。在 1956－1959 年的一项 179 名外科手术存活患者的研究中，30 年的存活率是 82%，而在年龄和性别相仿的对照组是 97%。在这个系列中，25%的患者是在 10 岁后才进行外科手术，他们 30 年的存活率是 70%，明显的低于 2 岁以下进行外科手术患者的存活率(88%)。在 3～10 岁接受外科手术患者的

30年存活率是83%。修复的年龄和术前的肺血管疾病是远期效果的重要的预测因素。术后传导缺陷，特别是右束支传导阻滞是常见的，但完全性阻滞，多见于外科手术的早期，现在已少见。在法洛四联症术后，晚期的室性心律失常有所报道，但后期猝死的发生率相当低。

某些经过选择的室间隔缺损可以经导管封堵治疗。一项报告描述12例患者成功的闭合了21个肌部室间隔缺损，其中一半是复杂的心脏缺损。在12例中的11例患者施行相关病变的心脏外科手术。

如果缺损是单发，而且完全闭合的患者，术后晚期感染性心内膜炎的风险小。然而，抗生素预防还是被经常建议的，尤其是在术后的6个月内。体力活动的建议和竞技体育需要经过细致的评估，包括负荷测试、超声心动图和动态心电监测。左心室功能异常、大于微量的残余分流、心律失常或任何程度的肺高压，增加对于一些体力活动的限制。

(四)房室间隔缺损

房室间隔缺损一词形容病变部位涉及正常房室间隔的缺损，导致包括房室瓣、心室结构和左心室流出道的异常。已经有各种不同的分类(见73章)，但缺损通常被分为“部分的”和“完全的”形式。前者，在原发孔或房间隔的下方有缺损，但没有直接的心室内的交通(原发孔缺损)。在后者，有大的室间隔缺损。室间隔缺损合并房室瓣的异常会产生延长的左心室流出道特性，在造影中描述为“鹅颈征”的表现。解剖和功能的特点，合并相关的心脏和非心脏的异常，决定了自然病史。主动脉瓣下狭窄是常见的并发症，而且有可能在外科手术修复后发生。

1. *自然病史*　在新英格兰地区的心脏登记，在有心脏病的新生儿中，5%有房室间隔缺损，其中2/3是完全型。Down综合征经常伴发，特别是完全性的缺损。非心脏的特性，特别是智力障碍，主要影响成人期和青春期的处理。

部分型房室间隔缺损伴有少量的左侧房室瓣反流者的自然史与大的继发孔房间隔缺损类似(见前)。少数进展为肺血管疾病，在没有外科手术的患者，通常是由于室上性心律失常出现症状恶化。如果左侧房室瓣有重于轻度的反流，自然病史会更差，有大的左向右分流，经常合并至少中度的肺高压和早期心衰的症状。有完全型缺损的患者更差，他们的病程表现为早期的肺血管病的发展(尤其是Down综合征的在第一次生日以前就会有不可逆的损伤)接着出现右向左分流和艾森曼格综合征的患者的所有问题。结果，如果期望成功救治则宜早做手术，在青春期或年轻成人的大多数未矫治的患者，都会有太高的肺血管阻力(>8～10U/m²)以致于无法修复。这些患者的预后较差，但存活到30多岁数还是可能的。未矫治的部分型房室间隔缺损的患者，如果考虑外科手术会去找心脏病学家，可以建议那些没有其他禁忌证，并有明显的左向右分流的患者进行外科手术。

2. *处理*　外科手术修复包括闭合房间隔和室间隔，和尽可能的恢复左侧房室瓣。在有经验的医疗中心，完全型外科手术的死亡率，大约为10%，而部分型的少于5%。

3. *远期效果*　完全型的和部分型的房室间隔缺损的患者已经随访了20多年。在没有肺血管疾病和明显残留的左侧房室瓣的反流的患者远期效果很好。有些完全型缺损的婴儿，应该在早期就进行矫治，但直到儿童期才矫治者，都发展有进行性的肺血管疾病。在前6个月外科手术，会使远期的并发症大量减少，现在技术上是可行的。据报道，部分型的房室间隔缺损被修复后，20年的存活率是87%。在20岁前闭合左侧的房室瓣叶裂的患者的存活率更好。11%的患者需要二次外科手术，最常见的是由于残余的或复发的左侧房室瓣的反流或狭窄。有经验的外科医师为成人后期做外科手术(≥40岁)的结果很好：早期的死亡率只有6%，并有很好的机会修复左侧房室瓣。

在长期随访的过程中，必须仔细地注意左侧房室瓣的状态。如果反流的严重性增加，可能需要二尖瓣的置换。建议定期监测心律失常；通常要终身预防感染性心内膜炎。外科手术修复非Down综合征的没有肺血管疾病的患者可以享受人生，没有心血管导致的残疾，可以考虑竞技运动、妊娠或就业。有肺血管疾病，左侧房室瓣反流，或二尖瓣置换后使用抗凝药的患者，都应该需要明确的限制。母亲有房室间隔缺损的患者，其后代复发先心病的危险高于一般人群，应该忠告

存在这种可能性的父母们。

(五)法洛四联症

法洛四联症是在成人中最常见的发绀型先心病。另外，在发达国家，法洛四联症未外科手术的成人很少，因为绝大多数在儿童期就进行了姑息性手术，更多的是进行了外科修复手术。从解剖的和病理生理观点，所有年龄组的法洛四联症的表现是相似的，尽管超发绀细胞通常见于婴幼儿和儿童，在成年人很少见。随着年龄的增长，体循环高血压的发展会增加两侧心室的后负荷。尽管肺血流会有改善，但这是以右心室衰竭为代价。获得性钙化的主动脉瓣狭窄有类似的作用。主动脉瓣反流可以由冠瓣脱入主动脉瓣下的室间隔缺损而导致，同时主动脉自身也会扩张。主动脉瓣反流可以由于感染性心内膜炎而加重。容量负荷可传到两侧心室，所以，主动脉瓣反流的结果也可表现出右心室功能衰竭。慢性阻塞性肺疾病是获得性心肺疾病的另外一个表现，会给成人法洛四联症带来特殊的危险性。

1. 自然病史　有描述活到70多岁者，但在未外科手术的患者的自然病史是差的，这主要取决于由右心室流出道和肺血管床的阻塞的程度。仅有25%的患者活到10岁，仅3%的患者能够活到40岁。右向左分流和红细胞增多症的并发症，包括卒中和脑脓肿是常见的，在很多情况下是致命的。患者有感染性心内膜炎的连续危险性；青春期或青年，充血性心力衰竭的进展和心律失常是死亡的主要原因。长期的右心室压力过负荷和缺氧被假定是心肌纤维化的机制。以前的姑息性手术 Cooley 或 Waterson 分流(在升主动脉和右肺动脉之间)或 Potts 分流(在降主动脉和左肺动脉之间)可以导致肺血管疾病的晚期发展。

2. 处理　在未外科手术的患者药物处理的重点是增高的血细胞比容、出血异常、异常的尿酸代谢和妊娠的并发症。修复适用于所有适合的患者，原则和技术在成人及孩子没有明显的不同(见第73章)。绝大多数患者适合修复，但是偶尔有些肺血管床发育不良的患者，需要减半分流外科手术。心内的修复术包括闭合室间隔缺损和解除右心室流出道狭窄。在有些患者可能需要切开肺动脉瓣并用补片重建瓣环和流出道。偶尔有些左冠状动脉异常起源于右冠状动脉的患者，需要在右心室和肺动脉间建立管道。

3. 远期效果　在很早就进行开胸外科手术的患者，远期的效果非常好。Myo Clinic 于1956—1960年，进行成功外科手术的患者，30年的累计存活率是86%，在年龄和性别相匹配的人群是95%(见图74-4)。Myo Clinic 于1955—1962年，连续修复的396名医院存活者，20年后的存活率为91%。1954—1960年，Lillehei 和他的同事进行外科手术的106例患者，在30年时77%的患者仍然存活，包括一名外科手术时已经45岁的患者。外科手术不应该认为是治愈性的，因为既便是在存活率相当好的系列中，也明显的不如相应的对照人群。不良远期效果的危险因素，包括外科手术年龄(>5岁)较大，术前充血性心力衰竭，原先有 Potts 分流，持续的右心室收缩高压和残余的室间隔缺损。后期的死亡可能是突然的，由于心律失常，或由于现在非常少见的传导疾病引起。由于右心室压力超负荷或左心室容量超负荷导致的左、右心室功能衰竭，是年老患者后期死亡的另外一个重要的原因。

大多数患者远期的功能效果是相当好的。绝大多数可以有正常的生活，但在早年外科手术的患者的结果更好。持续的或复发的症状可能是右心室收缩高压解除不彻底或复发，或残余的室间隔缺损。这些问题通常在外科手术后数年内就出现，可能需要再次外科手术。进行性的主动脉扩张和主动脉瓣的反流也可能需要主动脉瓣的置换。在成人最常见的问题是肺动脉瓣的反流，这可以耐受很多年，但可能与晚期活动耐量的受损和频发的房性心律失常有关。右心室的容量超负荷也可以耐受多年，但最终会导致右心室功能衰竭和进行性的三尖瓣反流。肺动脉瓣的置换风险低。晚期就医是常见的，很多患者已经有进行性的右心室功能不全和继发的三尖瓣反流，在肺动脉瓣置换时，需要进行三尖瓣瓣环成形手术。

与肺动脉瓣反流相关联的信息有心脏扩大，QRS间期潜在的致命的室性心律失常。尽管在绝大多数长期的随访系列中罕见，但对确定远期猝死的危险性，仍然非常重要。在长期的随访中无症状的室性心律失常非常常见。这与外科手术时年龄大有关，但非持续性室性心律失常和不良的临床效果之间的关系尚不确定。在客观的测试中，

强调了外科手术时的年龄对功能的影响。在<5岁做外科手术的患者，功能相当的正常，但在青春期或成人期，通常功能会受损。

在法洛四联症术后，可以推荐进行非限制性体育活动，但应先行仔细地评价——包括超声心动图、ECG监测和负荷试验。在年轻时进行外科手术，右、左心室功能和大小正常，没有残余的室间隔缺损或明显的右心室流出道梗阻和使人焦虑的心律失常的患者，正常的活动包括竞技活动则是合理的。对于不能完成紧张项目者，限制体力活动的程度必须个体化。所有的法洛四联症患者都推荐长期随访。

(六)肺动脉瓣狭窄

单独的肺动脉瓣狭窄在成人先心病中是非常常见的形式，典型的表现为肺动脉瓣的三叶有联合部的融合。没有联合部融合的瓣膜发育不良可能(不常见)发生在其他方面正常的孩子，但在Noonan综合征的患者较常见(见图12-18)。由于漏斗部肥厚导致的瓣膜下狭窄通常是对于右心室流出道狭窄的继发现象，但也可能单独发生。瓣上或外周肺动脉的狭窄，单独发生的也非常的少见，但可合并法洛四联症和在William综合征中的主动脉瓣上狭窄(见图12-36)。

1. *自然病史*　重症肺动脉狭窄的患者，由于进行性的狭窄和右心室顺应性的变化，导致的右心衰竭的症状随时间的推移而增加。在Joint研究先心病的自然病史中，有严重的狭窄的年龄在2～11岁的患者，19%有症状；在12～21岁的患者，37%有症状。中度肺动脉瓣狭窄的年老患者，无恶化和进展的趋势，预后较好。

2. *处理*　有轻度狭窄的患者没有症状，除了抗生素预防治疗感染性心内膜炎外不需要其他的干预，虽然感染性心内膜炎非常的罕见，每10 000患者年中只有0.94。有严重狭窄的患者[在右心室和肺动脉之间的压差>5.3kPa(40mmHg)]，即使没有症状也应该考虑干预治疗，以减轻狭窄的严重性。

肺动脉瓣狭窄分离手术已成功进行了40多年。在没有严重充血性心力衰竭和右心室发育不良的新生儿期患者围手术期的发病率和死亡率是很低的。远期的效果也非常好。在Mayo Clinic，1956－1957年，在21岁后做瓣膜切开术患者的远期存活率和年龄性别相仿的对照组相似，但不完全一样(图74-5)。在外科手术较晚的患者，远期的存活率尽管仍不错，但不如对照组(图74-6)。这种年龄对于远期效果的影响，不取决于瓣膜切开术、流出道补片的应用和肺动脉瓣的反流，而是长期对右心室压力负荷的结果。远期的功能效果是相当好的，在短期和中期肺动脉瓣的反流是可以耐受的。严重的肺动脉瓣反流，当肺动脉瓣切开时或需要跨瓣环补片后，比如对于小的或发育不良的瓣膜；关于右心室和功能耐量的长期效果尚无很好的研究报告。

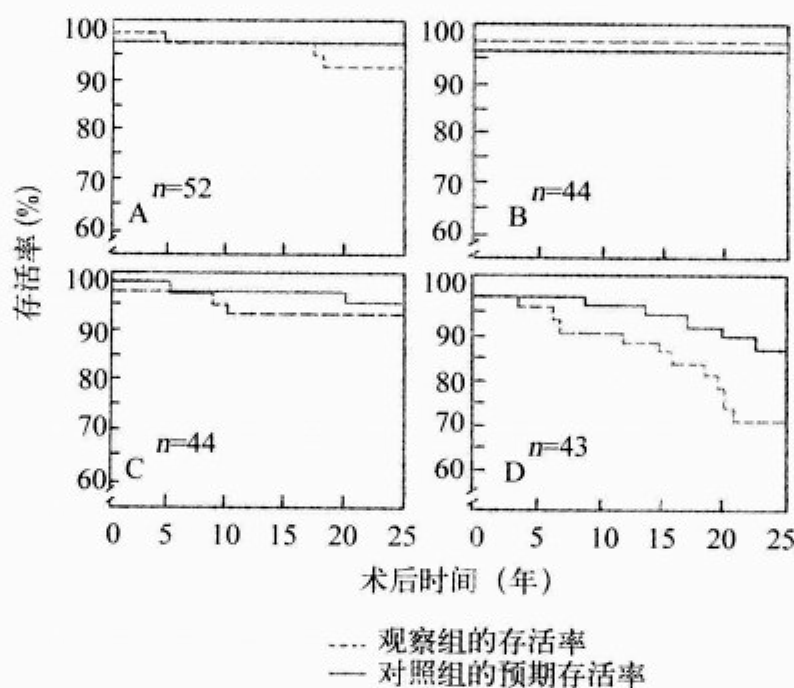


图74-5　根据外科手术时的年龄分析单纯肺动脉瓣狭窄切开术后，围手术期存活者的长期存活率

A. 0～4岁；B. 5～10岁；C. 11～20岁；D. 21～68岁。在年龄和性别相仿的对照组的预期存活率。在预期和实际观察到的存活者之间，对比的P值是0.07、0.34、0.16和0.002，分别对于A、B、C和D四个组。来自：Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. Long-term outcome of patients undergoing surgical repair of isolated pulmonary valve stenosis: Follow-up at 20 ～ 30 years. Circulation, 1988, 78: 1150(从出版商和作者得到复制的许可)

由于经导管的球囊肺动脉瓣的扩张术的问世，婴儿期后的外科手术瓣膜切开术，现在已很少需要。尽管在瓣膜发育不良的患者压差减少较少，球囊的瓣膜扩张术已是所有年龄的首选。介入导管操作应该限定在有操作经验的中心。

尽管还没有长期疗效的数据，中期的效果(直

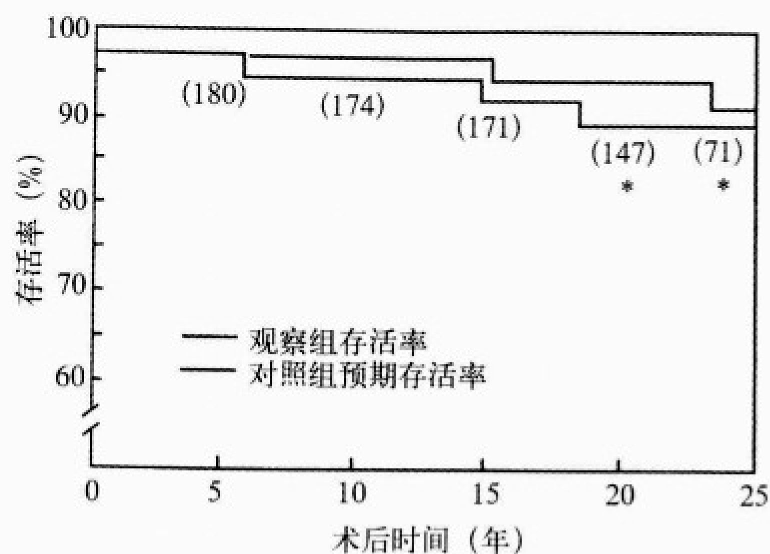


图 74-6　在单独的肺动脉瓣狭窄术后的围手术期的存活者的长期存活率以及年龄和性别相仿的对照组的预期存活率

预期和实际存活率之间的差异，$P<0.002$。来自：Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. Long-term outcome of patients undergoing surgical repair of isolated pulmonary valve stenosis: Follow-up at 20～30 years. Circulation, 1988, 78: 1150(从出版商和作者得到复制的许可)

到 10 年)提示和外科手术的瓣膜切开术相似——超过 22～30 年几乎或没有复发。应该考虑到由于使用大的球囊导致的远期的肺动脉瓣的反流。在外科手术或球囊扩张后，有轻度肺动脉瓣狭窄并有轻度压差者，发生感染性心内膜炎的风险低。建议长期的随访，不仅要评价右心室流出道压差，还应评价肺动脉瓣反流、右心室功能和活动能力。肺动脉瓣狭窄解除较好的患者，毋须限制体力活动，包括竞技运动。那些残留中度狭窄或右心室功能失调者，活动强度必须减少(见第 95 章)。

(七)左心室流出道梗阻

先天性左心室流出道梗阻可以发生在瓣膜、瓣下和瓣上水平。有先心病的成人主动脉瓣狭窄是常见的异常。可能是单一的缺陷或合并其他的病变，如缩窄或室间隔缺损。通常主动脉瓣二瓣化畸形，在总人群的发生率为 1%～2%，而且男性是女性的 3～4 倍。单瓣和三瓣化狭窄的瓣膜更加少见。主动脉瓣下包括形态类型是纤维性狭窄或纤维肌性狭窄；或者在主动脉瓣下方的“膜结构”，个别的纤维肌性边缘，或者分散狭窄延伸入左心室腔形成“通道”。这种情况在有长而且窄的左心室流出道的患者更易发生，也许这种结构提升了湍流和切应力，可以激发细胞增生。异常的左心室条带或索条也可以造成梗阻，如异常的腱索附着于二尖瓣前叶。左心室肥厚的进展会出现动力性狭窄，常见的合并疾病包括室间隔缺损和主动脉弓缩窄，除了在 Williams 综合征以外，主动脉瓣上狭窄在左心室流出道狭窄中最少见。

1. 自然病史　成人先天性主动脉瓣狭窄的自然病史是多变的，特点是瓣膜的进行性狭窄(图 74-7)。到 45 岁时，大约一半的主动脉瓣二瓣化都有一定程度的狭窄。诊断时狭窄的严重性与进展的类型是有关联的(见图 64-7)。细菌性心内膜炎相对不常见(在 100 例患者中每年有 1.8～2.7 例)，但抗生素的预防治疗是必需的，甚至是在瓣膜功能正常的患者。在年轻患者中，对缓慢进展的主动脉瓣的反流已有很好的认识，但突然的恶化少见，除了感染的后遗症。主动脉并发的异常是常见的，如升主动脉的瘤样扩张和升主动脉夹层，甚至发生在主动脉瓣功能正常的患者。在组织学上已注意到，中膜弹力纤维的断裂，平滑肌细胞的早期凋亡。这些发现提示常见的基因异常累及主动脉瓣和升主动脉壁。

动脉瓣下隔膜型狭窄在儿童期和青年人会引起快速的进行性的狭窄。进行性的主动脉瓣反流是常见的，感染性心内膜炎被认为特别有害。然而，一些有轻度主动脉瓣下狭窄的患者，在数年中，他们的压差几乎没有进展。主动脉瓣上狭窄者，预后差，很少能够存活到成人。相关的先天性异常，可能为伴收缩期高血压的早发的冠状动脉疾病，是不良预后的因素。

2. 处理　症状的发展(如心绞痛、劳力性呼吸困难和晕厥)要求立即治疗主动脉瓣狭窄。在无症状的年轻人(<40 岁)，然而有严重的主动脉瓣狭窄，严重狭窄本身就是干预治疗的指征。轻度的主动脉瓣狭窄无症状的患者，压差低于 6.7kPa(50mmHg)者，需保证有仔细地监测。对中间组的[压差在 6.7～10.0kPa(50～75mmHg)的患者]的处理，是有争议的，但有证据辩称主张选择干预治疗。主动脉瓣钙化的面积很重要，因为如果心排血量减少，左心室-主动脉的压差可能误导。

在年轻的先天性主动脉瓣狭窄的患者，必须

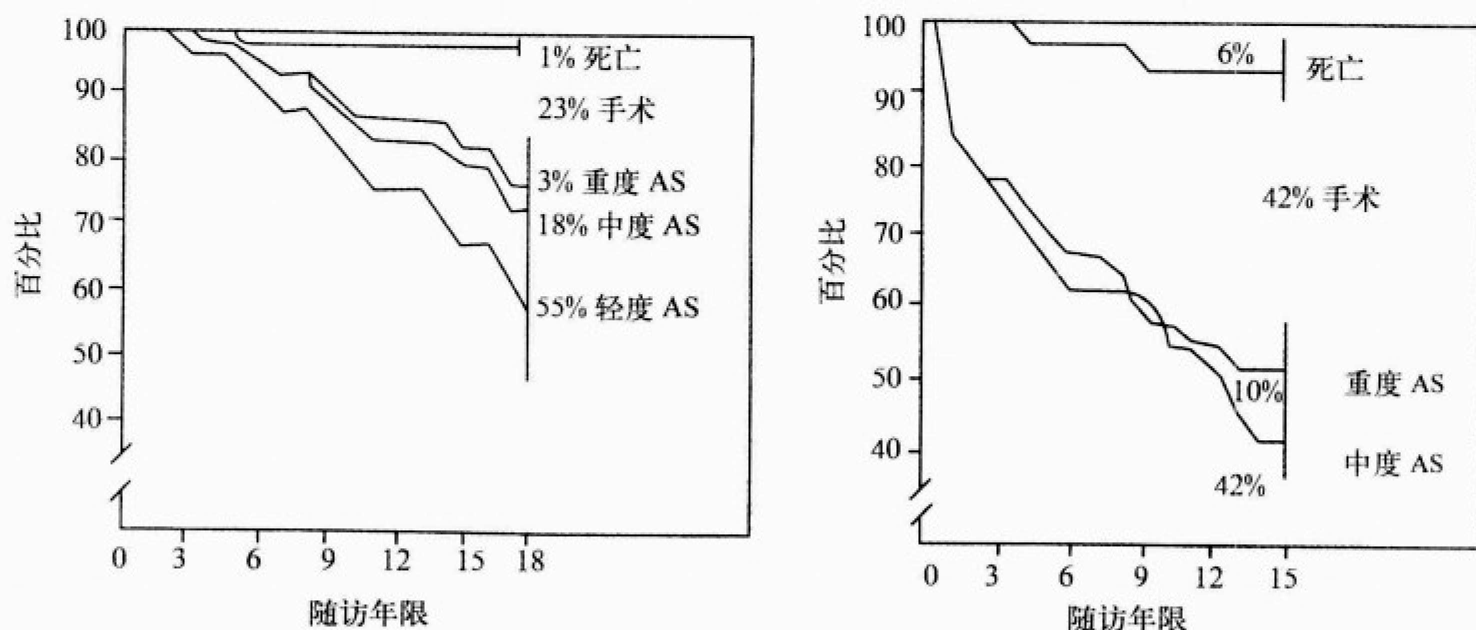


图 74-7 轻、中度主动脉瓣狭窄患者的实际累积曲线

左．153 例有轻度主动脉瓣狭窄患者的实际累积曲线，显示条显示在 6.5 岁时的±1 的标准误(1～25 岁)；平均随访 8.8 年(1～26 年)。右．54 例有中度主动脉瓣狭窄患者的实际累积曲线，有表现的平均年龄是 11.8 岁(1～25 岁)。平均随访 8.5 年(1～24 年)。来自：Hossack KF, Neutze JM, Lowe JB, et al. Congenital valvar aortic stenosis: Natural history and assessment for operation. Brit Heart J, 1980, 43: 561(从出版商和作者得到复制的许可)

考虑到外科手术是姑息性手术。在没有钙化的年轻(<21 岁的)患者，可能是主动脉瓣切开术的适应证。在青春期和成人期的围手术期的发病率相当的低，远期的存活率良好。在 20～25 年的随访期中，大部分(35%～45%)，需要二次外科手术，包括主动脉瓣的置换。在青春期和年轻的患者，如瓣膜活动好、无钙化，可应用导管球囊扩瓣术，但结果仍然是姑息性的手术。

对于无法进行瓣膜扩张的患者，瓣膜置换是仅有的选择，包括那些有明显的钙化和反流者。和人工瓣或同种瓣置换相比，肺动脉瓣的自体移植(Ross)外科手术代表了一种有价值的替换方式。外科手术的选择将在其他章节讨论(见第 66 章)，但患者的年龄和体表面积大小是主要的考虑因素，同时个体的特点决定抗凝的安全性，如未来妊娠的愿望。

主动脉瓣下狭窄通常需要更确定的外科手术矫治。这个事实，加上进行性的主动脉瓣反流，应该有一个更积极的措施，甚至在压差较小无症状的患者。切开梗阻的膜性结构以及肌切除或肌切开术是必要的。主动脉瓣下狭窄偶尔复发，持续的或进行性的主动脉瓣反流会进展。外科手术的死亡率低，但在“隧道型”梗阻的患者，以及在几个水平都有狭窄的患者，手术的风险更高一些。这通常需要更积极的外科手术干预包括广泛的肌切除术、Konno 术式或改良的方式。

根治主动脉瓣下狭窄的医院死亡率低，远期的发病率和死亡率也不高。但在主动脉瓣成形后，残余的异常如主动脉瓣反流或狭窄将持续。

对外科手术或球囊扩张后患者的随访，应该关注再狭窄的进展，主动脉瓣反流进展及严重性，和感染性心内膜炎的持续危害。超声心动图便于系列的评价压差、瓣口面积、心室大小、功能和质量。对有左心室流出道狭窄患者，可接受体力活动的水平仍然是有争议的。值得讨论的是，是否有任何明显狭窄的患者都允许参加竞技活动。残余的中度的[>2.7kPa(20mmHg)]压差或持续的左心室肥厚，应考虑是激烈体力活动的禁忌证。在同意激烈的活动以前的评价，应该包括心动图监测和最大的活动耐量检测(见第 16 章)。

(八)主动脉缩窄

尽管主动脉缩窄是先天性异常，但在 Mayo Clinic 20 年的病例中，几乎 20%的患者是在青春期或成人期被首次诊断。更多见的缩窄是在儿童

期以后被诊断的；无症状的患者，因参加体育运动而做常规体检或就业发现上肢高血压，同时股动脉的脉搏减低或没有时才被诊断。主动脉缩窄可以发生在降主动脉的任何部位，甚至在膈肌以下，但95%以上的病例定位在左锁骨下动脉起源的下方，并包括这个血管的起源。通常有主动脉壁的离散的折叠导致管腔的偏心性缩窄。通常在缩窄区的远段近缩窄处有继发的主动脉的扩张（图74-8）。



图 74-8　40岁的男性，有轻度的主动脉缩窄患者的主动脉造影［峰值压差2.4kPa（18mmHg）］

标记整个主动脉，包括弓部血管，扩张与分散的动脉病变过程相一致。在缩窄部远段的近缩窄处，主动脉测量值是40mm

1. 自然病史　单独的严重的主动脉缩窄在婴幼儿期就可能引起充血性心力衰竭。更多情况下，缩窄产生的症状与在婴儿早期的与其他的先天性心血管异常相关，如室间隔缺损、左心室流出道狭窄或二尖瓣病变。许多没有被发现缩窄的患者，将保持无症状直到青春期或成年早期，可能出现的症状有与高血压有关的头痛、腿足疲乏、或腿足痉挛。偶尔，主要的灾难性的事件如脑血管意外、感染性心内膜炎，甚至主动脉的破裂可能为首发症状。25%～50%缩窄的患者有主动脉瓣二瓣化畸形，这些异常瓣膜在成年早期或中期有钙化的趋势，导致主动脉瓣狭窄。主动脉瓣狭窄可能为第一表现，其后的检查才发现主动脉的缩窄。在外科手术干预开始以前的年代，大约50%的缩窄患者，在前30年里死亡，75%的患者50岁时死亡。导致死亡最通常见的原因为高血压的并发症，如卒中或主动脉夹层，其他的原因包括心内膜炎、动脉内膜炎和充血性心力衰竭。

2. 处理　不常见的是轻度的缩窄不需要干预。在大多数病例，有症状或出现明显的上肢的高血压需要强制外科手术治疗。偶尔，无症状的年轻人或成人患者有严重的缩窄，在静息状态下血压正常，这是因为在缩窄部位周围形成良好的侧支循环。这些患者有与运动不成比例的高血压，应该修复。有证据显示残存的高血压和晚期的并发症和手术时的年龄直接相关。

自1945年，开始用外科手术治疗缩窄。应用的技术有多种，包括端-端血管吻合、移植补片和使用锁骨下的活瓣技术。在青春期或成人期发现的主动脉的瘤样或粥样硬化改变，偶尔必须使用插入的人工移植物。外科手术不需要体外循环，外科手术的死亡危险小，尽管成人的危险比儿童得高。严重的发病率少见，但偶尔可能有继发于脊索缺血的截瘫和肠缺血或梗死。对于需要外科手术如主动脉瓣替换、升主动脉到降主动脉架桥者，可使用胸骨正中切开术。有些患者由于高血压需要在术后短期内，用抗高血压的药物治疗，其余持续高血压者需要长期的治疗。

球囊血管成形术开始应用于外科手术后复发的缩窄，但现在也越来越多的应用到缩窄的首次治疗。迅速的减少狭窄程度和压差通常是可能的，但需要撕开主动脉的内膜和中膜。夹层和破裂比再缩窄更有风险性，瘢痕和原来外科手术的黏合物可以较好的支撑主动脉壁。后期，动脉瘤的形成是继发于中膜的破裂。球囊扩张支架已被合理地使用在过度扩张的缩窄部位，为了防止透壁的撕裂，应避免不必要的过度扩张。此外，为了减少弹力回弹，用球囊扩张支架可以缓解狭窄，比单独使用球囊扩张的效果要好。尽管尚无长期随访的资料，但是中期的效果是好的。

3. *远期效果* Mayo Clinic 报道，于 1946—1981 年，对 646 名进行缩窄外科手术患者的远期结果。外科手术时的平均年龄是 16 岁(1 个月至 72 岁)，其中 72 例(11%)>35 岁。尽管存活率好(10 年为 91%，30 年为 72%)，但平均的死亡年龄是 38 岁，证实了以前预期寿命短的发现，即使是在外科手术后。在这个和其他系列报道的长期随访结果中，最常见的死亡原因是过早的冠状动脉疾病，继发的心肌梗死。其他的原因包括充血性心力衰竭、卒中和主动脉瘤破裂。外科手术年龄是重要的预后因素。外科手术时年龄越大，提早死亡的可能性越大。术前梗阻和高血压的时间因素是动脉疾病和继发的心血管事件的重要病因。

婴儿期后应用所有外科手术治疗后，再缩窄的发生率低，但术后，常需要对相关的病变如主动脉瓣和二尖瓣病变的外科手术，而且有比再缩窄有更多再次手术的指征。大多数幸存者无症状，尽管术后早期血压下降及解除狭窄满意，但后期高血压发病率仍高。在一项系列研究中，仅 32% 的患者在外科手术 30 年后，血压正常，25%的患者有明显的高血压。长期的血压监测包括负荷时的高血压与许多远期的血管并发症直接相关。在婴儿期或儿童早期诊断和外科手术的患者，发生率会明显的下降。长期规律的随访应该包括监测修复后的主动脉(MRI 是非常合适的)，评价主动脉瓣和感染性心内膜炎的预防。

(九)大动脉转位

在完全性大动脉转位，主动脉起自右心室，肺动脉起自左心室(不协调的心室动脉连接)。结果，体循环和动脉循环不是系列性的，而是平行的，主要的是使不饱和的血流进入主动脉。在单一的转位，氧合和存活率取决于体循环和肺循环之间的在动脉水平的混合(合并卵圆孔未闭或房间隔缺损)。大约半数病例，有伴随的异常：室间隔缺损(30%)，左心室流出道梗阻(5%～10%)，室间隔缺损合并左心室流出道梗阻(10%)，动脉导管未闭，更少见的是主动脉缩窄或主动脉瓣的异常。合并的疾病影响自然病史和外科手术操作。

1. *自然病史* 大动脉转位相当常见，但自然病史相当差，在没有干预的情况下儿乎很少有活到儿童期的。通常是由于复合的低氧和它的血液学的后果导致死亡。在大动脉转位合并大的室间隔缺损，严重的缺氧是罕见的，但由于过多的肺血流和早期的肺血管病变导致心衰患者的结果更差。转位、合并室间隔缺损和左心室流出道梗阻者，表现为早期缺氧。偶尔，生命延长到成人期者，可能有大的房间隔缺损、室间隔缺损，和(或)动脉导管未闭以及肺血管病变的进展(艾森曼格综合征)或并发室间隔缺损和左心室流出道梗阻。

2. *处理* 球囊房间隔造口术的应用开启了新纪元。在 20 世纪 50 年代后期和 60 年代早期，Senning 和 Mustard 外科手术包括体和肺静脉回流的心房改道的应用。通常在 3～12 个月时做这些外科手术，多年来有早期外科手术的倾向。两种外科手术的早期的死亡率均低(外科手术死亡率大约为 2%)。已有两种外科手术的长期随访的资料，可与 Senning 术后远期阻塞发生率较低的效果相比。在有些患者的随访已持续到 30 年。一项研究报道 10 年的实际存活率是 90%，20 年是 80%，在 Mustard 术后 28 年是 80%。76%的存活者是 NYHA 分级Ⅰ级。已认识到远期要关注的问题是猝死、心律失常、三尖瓣反流和右心室(左心室)功能失调。这些远期的并发症，使我们更多的选择动脉调转术作为治疗方案。这些手术包括大动脉横断和再吻合(主动脉到左心室，肺动脉到右心室)以及冠状动脉移植。这项外科手术的死亡率已降低，但长期的直到成人期的结果尚未可知。对于合并室间隔缺损的转位，进行心房的修补及室间隔缺损闭合的死亡率比单独的转位更高，动脉调转是外科手术的选择。有室间隔缺损和左心室流出道梗阻的转位的在婴儿期通常应

用体肺分流进行姑息性手术，继而在儿童晚期进行 Rastelli 外科手术。这些包括室间隔缺损的闭合，左心室连接到主动脉，从右心室置入带瓣管道到肺动脉。远期的效果是好的，但到青春期和成人期，替换心外管道的外科手术是不可避免的。

3. 远期效果 在心房改道外科手术后，长期随访中有两个特别值得关注的问题：心律失常和左心室功能失调。丧失窦律是进行性的，即使是 Mustard 或者 Senning 的改良外科手术也不能阻止。在多数病例是没有症状的，但偶尔，因明显的心动过缓，需要置入起搏器。看来丧失窦律和猝死的风险之间没有联系。更令人担忧的是房性心律失常的进展，包括房扑。在心房内外科手术后，这种心律失常有明显的血流动力学后果，是猝死的危险因素，特别是有右心室功能失调者。在很多患者见到支持体循环的右心室功能恶化，但这个问题的确切依据仍然不太清楚，其时限极多变。

对于猝死的危险性分级仍然是一个临床上的挑战。评价内容包括心脏在静息和负荷状态下的情况，以及系统的和静脉通路的评价。经食管超声心动图在这种情况下相当有用。有右心室功能失调或致残性心律失常的患者应该考虑心脏移植。进行肺动脉环扎的外科手术可以作为心房修复的转换到动脉的调转手术的准备。已报道的结果显示，这种手术方式外科手术死亡率很高。病例和时间的选择，包括理想的外科手术策略，仍然不太清楚。动脉转位术后有限的信息提示，电生理的问题较少，而且能够较好地维持窦房结功能，与临床相关的快速性心律失常的也不常见。转位术后的左心室，外科手术本身就造成一定的危险，由于冠脉的变形导致潜在的心肌缺血，和主动脉瓣的反流。早期的结果是令人鼓舞的，但因为观察到和可能的医疗问题的高发率，很少有患者能够活到成人；所有的有心房和大动脉转位术的患者，应该终身由精通于成人先心病的专家随访。

(十)先天性矫正型转位(房室连接和心室大动脉连接不一致)

在先天性的矫正型转位，有房室连接不一致(右心房到左心室和左心室到右心房)而且还有心室大动脉连接的不一致(左心室到肺动脉和右心室到主动脉)。“双重不一致”的结果是系统的静脉和肺静脉回流到相应的大动脉，于是有了潜在的迷惑性的术语矫正型转位。

1. 自然病史 在少数病例(报道的数据大约为 10%，但有可能低估)没有合并的心脏缺损。这些人预后好，无症状，据报道可以活到 90 多岁。惟一与正常心脏不同的是可能发展为房室传导问题和完全性传导阻滞。完全性传导阻滞从出生就可以出现(约 10%)，据说以每年 2%的速度发展。多数病例有室间隔缺损(90%)和(或)肺动脉瓣狭窄(80%)。这些病变的联合可导致发绀。三尖瓣异常(体循环房室瓣)是常见的，可能是固有的三尖瓣异常，如三尖瓣下移畸形。这些缺陷会影响自然病史，并可能需要外科手术。在成人先天性矫正型大动脉转位的诊断常常被忽略。远期，严重的体循环侧房室瓣反流和严重体循环侧心室功能障碍的失调是常见的。在 25% 以上的成人患者，有一定程度的主动脉反流，但较少需要外科手术的干预。

2. 处理 外科手术的适应证和方法与那些有正常连接的患者有所不同，因为外科手术有可能加重体循环侧心室功能障碍，房室瓣的功能不全或传导问题。在儿童期有时候可以进行姑息性手术，确定的矫治包括植入心外管道。在一项大的对于 111 例手术后 20 年以上患者的回顾性研究中，结论是有心衰症状的患者，应该在体循环侧心室扩张和三尖瓣反流严重以前，进行外科手术。有重于轻度的三尖瓣反流，而没有瓣膜置换的患者，预后差。相比之下，有发绀的患者会更好一些，心外科手术的时间可以推后，由患者的症状决定。在 127 例外科手术患者的系列研究中，56% 的患者在 20 年内由于房室瓣反流、肺动脉瓣狭窄或两者都有，而需要再次外科手术。体循环侧房室瓣反流在有矫正型大动脉转位的患者常见而且倾向于进行性加重。其左侧房室瓣可能出现类似于 Ebstein 样的畸形，但与右侧房室瓣的 Ebstein 畸形相比，其成形术很难达到理想的效果，往往需要行瓣膜置换术。体循环侧房室瓣的置换应该在危及体循环侧(解剖右心室)心室的功能的安全以前完成。在对 40 名患者的系列研究中，体循环房室瓣置换完成后，没有外科手术导致的完全性心脏阻滞，早期的死亡率是 10% ($n=4$)，晚期的死亡有 8 例。在所有 12 名死亡患者中，首要的死亡原因是体循环心室功能衰竭。存活率与术前的体

循环心室的射血分数≥44%有关。有心室功能障碍早期体征者，进行外科手术换瓣的建议是正确的选择。

其他的外科手术方法包括"双调转"在有些单位已经开始应用。这些包括 Mustard 或 Senning 心房修复手术，联合连接左心室到主动脉(通过室间隔缺损的补片)或进行动脉调转术。这些外科手术方式的优势是形态学的左心室(带着二尖瓣)支持体循环。这也是有吸引力的选择，应该强调的是几乎没有在接受双调转外科手术后的患者，能活到青春期，尚无长期随访与传统的外科手术方式对比的数据。

3. 远期结果 修复好的外科手术的长期效果是好的，但是在术前有心衰症状的患者预后则差。在长期的随访中房性心律失常常见，存活者的发生率为 36%。因为外科手术包括置入心外管道人工房室瓣和起搏器，长期的随访是必需的。

(十一)复杂病变

复杂的先心病包括除外产生双室循环的结构异常。改变已用于这些畸形多年的名称及分类是混乱的主要来源(见第 73 章)。这组患者包括心室双入口(单心室)，没有右或左侧房室连接(三尖瓣或二尖瓣闭锁)，有些病例有肺动脉瓣闭锁或完整的室间隔，有些病例有房室瓣骑跨以及左心室或右心室发育不良。这些病变的自然病史是多变的，而且很大程度上取决于并发缺损影响的范围。在有心室双入口的 191 例，1 岁患者的报告中，在确定外科手术修复以前的实际存活率，1 年时是 57%，10 年时是 42%。在多变量分析中，肺动脉瓣狭窄、平衡的肺血流以及直到年老时才出现症状，都是对生存的有益因素；右心房异构、共同房室瓣口、肺动脉瓣闭锁、系统心排的梗阻和异常肺静脉回流则是有害的因素。尽管有复杂的解剖缺陷，延长自然寿命是可能的，特别是生理上平衡好的患者。有心室动脉连接不一致的左心室双入口的患者和有平衡肺血流的肺动脉瓣狭窄的患者情况好，1 年的预期实际存活率是 96%，10 年是 91%。

1. 处理 对于大多数有复杂先心病的患者，在仅用一种或更多种的姑息性手术(如体肺分流、Glenn 分流、环扎肺动脉和缓解体循环流出道梗阻)或是在 Fontan 外科手术以后，活到成人是可能的。仅做姑息性手术者，通常从 20 岁开始，由于进行性的心室功能障碍和(或)房室瓣反流导致临床症状的恶化。

在儿童期，进行外科手术的目的是为了维持合适的解剖和 Fontan 循环的生理。一些改良的 Fontan 外科手术方式已被引用(见图 74-8)。区分体肺循环的准则是回流的体静脉血液回流入肺动脉而未经过肺动脉下方的心室。这种循环不如有两个功能心室的"灵活"；外科手术的风险和术后的状态更多的取决于患者的适应性。最重要的是肺血管阻力低和心室功能(收缩的和舒张的)好，允许循环在体循环静脉压力较低的情况下也可运转。术前，仔细地评价血流动力学对于选择合适的患者是非常重要的。在不同的研究所之间，外科手术风险的差异很大。

2. 长期的效果 客观的检查证实，与术前的状态相比早期的和中期成功的 Fontan 外科手术的效果是相当好的。可以提高动脉氧的饱和度和活动耐量。更长的随访，问题增多(表 74-5)。Fontan 自己对于 334 名患者的分析揭示，早期的存活率和功能状态的下降，以及在晚期增加的危险性，除了Fontan手术本身以外，没有其他可以

表 74-5 215 例 Fontan 外科手术后存活者，住院治疗适应证的调查问卷

指征	住院的患者(*n*)[1]
心脏外科手术	62
其他	57
心律失常	52
起搏器置入或置换	22
心力衰竭	14
腹部肿胀	10
小腿水肿	9
心内膜炎	7
蛋白丢失肠病	6
低蛋白血症	4
卒中	4
肝脏问题	1
脑部脓肿	1

一个患者可能提供多种需要入院治疗的适应证

来源：Driscoll DJ，Offord KP，Feldt RH，et al. Five-to fifteen-year follow-up after Fontan operation. Circulation，1992，85：469-496(从出版商和作者得到复制的许可)

确定的危险因素。心律失常常见，在10年的随访中，大约有20%的患者(表74-6)。其他的问题包括心房内血栓和心室功能的减低。抗凝的原则差异很大，甚至在专业的心脏中心。越来越多的对于右心房血流郁滞和血栓形成的关注，导致长期抗凝药的广泛应用，但这不是标准的治疗。在有心律失常病史的患者，Fontan的连接开窗术，和在超声心动图上右心房的云雾样改变都是抗凝药最强的指征。蛋白丢失性肠病是另外的重要的并发症，可能是由于体静脉压力的增高，最终导致淋巴管的扩张。蛋白丢失性肠病与液体潴留相关，如胸腔积液、腹水和外周水肿。诊断可以通过使用α_1抗胰岛素清除率，定量胃肠流失的蛋白确定。一项大系列的病例报告显示，在10年中，蛋白丢失性肠病的累积危险性大约为13%；一旦并发症进展，5年的存活率大约为50%。治疗包括限钠、改变饮食、抗充血的措施，如利尿药和减少后负荷的药物。许多患者需要定期输入白蛋白，但是处理蛋白丢失性肠病通常只能部分的成功。Fontan回路的梗阻是蛋白丢失性肠病的可能原因，应该注意排除，因为再次外科手术可以解决蛋白丢失性肠病。长期的皮下肝素治疗和经静脉的心房开窗可以解决蛋白丢失性肠病。偶尔的报告建议应用类固醇治疗，可能使患者得到改善。心脏移植的风险性高，也不总是能解决蛋白丢失。其他关注的是与Glenn血管吻合以后，非搏动性的肺血流对肺动静脉异常发展的影响。现在，将这些数据应用于实践是困难的，但是Fontan外科手术仍应被认为是姑息性手术，不是根治的外科手术。

表74-6 215例Fontan外科手术存活患者的心律失常

随访的问卷结果	*n*	术后5年的患者(%)	*n*	现在的患者(%)
晕厥	18	8	17	8
快速心率(心动过速)	44	20	45	21
缓慢心率(心动过缓)	17	8	15	7
心悸	51	24	60	28
房扑或房颤	26	12	41	19
室性期前收缩	13	6	15	7
室性心动过缓	9	4	13	6
起搏器	(2)	(2)	22	10
抗心律失常药物的数量(1)				
0	179	83	167	78
1	31	13	40	19
2	5	2	8	4

(1)除外洋地黄

(2)“起搏器”：仅问患者现有的状态

来源：来自Driscoll DJ，Offord KP，Feldt RH，et al. Five-to fifteen-year follow-up after Fontan operation. Circulation，1992，85：469-496(从出版商和作者那儿得到了复制的许可)

尽管有这些并发症，越来越多对于Fontan手术改良方法，需要更多的长期的数据，以验证通过这种方式是否能够减少主要的并发症。更多的兴趣包括转换Fontan到一个更有效的“血流动力学效应”回路，改善房性心律失常和蛋白丢失性肠病。蛋白丢失性肠病的外科手术的死亡率高，在一项系列研究中，仅有50%的存活者被治愈。在Fontan转复以后房性心律失常仍然可能持续，甚至在流体动力学被改善以后。也许伴发的心律失常回路在冷冻消融术以后可得到改善。

一些改良的外科手术，可以改善早期和晚期的血流动力学和功能。外科手术的补片穿孔(开窗的Fontan)可以为高压的右心房，通过在心房水平的右向左分流减压。以后，可以在房水平，通过导管的封堵器修补穿孔。其他的“Fontan”手术已从循环中把右心房排除在外，进行全腔静脉-肺

动脉连接术(上腔静脉到右肺动脉通过双向格林的血管吻合和下腔静脉连接到肺动脉)。与标准的房肺连接对比的数据显示,血流和能量特性改善和早期的室上性心律失常较少。其他的改变包括使用管道移植物与Fontan连接,希望预防心房的扩张和房性心律失常。

所有的复杂先心病的患者,姑息性手术后,如通过体肺分流、腔肺血管吻合(双向格林)或Fontan外科手术,都应该在专业的心脏中心进行规律的终身的心脏随访。随访中,应该特别注意心室功能,探查右心房血栓,残余分流,体循环的房室瓣反流,肺里的动静脉异常,Fontan血管吻合的梗阻(特别是早期的外科手术包括右房到肺动脉的管道),以及蛋白丢失性肠病(见早期的)。

(十二)三尖瓣下移畸形

三尖瓣下移畸形表现为三尖瓣瓣叶近端的附着点,从房室环向右心室移位(见第73章)。这种结构异常将右心室分为"房化"部分和远处的"心室"部分。严重性的变异很大,临床表现广泛,严重的异常可导致胎儿或婴幼儿的死亡,病变轻的患者可有正常寿命,存活到80多岁。三尖瓣下移畸形是不常见的疾病,在先心病患者中的发生率少于1%,由于其自然预后良好,而与成人先心病的发生率不成比例。

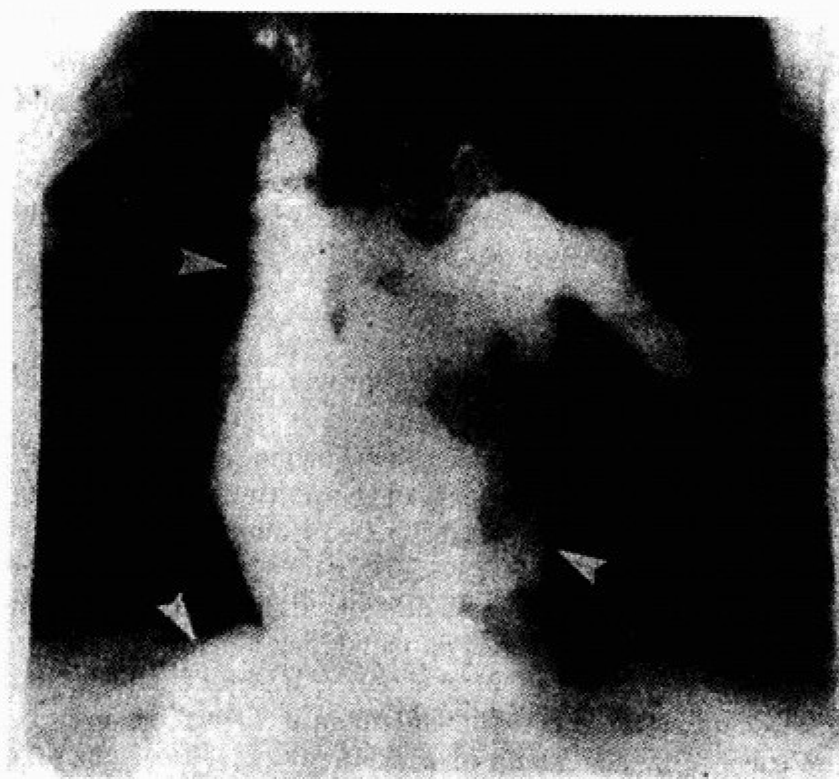
用超声心动图诊断三尖瓣下移畸形现在更加容易了,也改变了我们对自然病史的理解。在1974年报道的一项大的三尖瓣下移畸形的合作研究中,仅7%的患者在1岁以下。婴幼儿就有临床表现的三尖瓣下移畸形,有严重的解剖缺损,合并异常的发生率高,特别是右心室流出道狭窄,预后极差,从他们的解剖可以预知其预后很差。存活的婴儿,无论是否行外科手术都可以活到成人,尽管在整个儿童期,都不断地有发病率和死亡率。在儿童期,许多患者的症状非常轻微,直到青春或成人期才出现。症状和体征进展后包括:由于房水平的右向左分流形成的发绀,继发于低氧和低心排血量的呼吸困难和疲乏,以及由于室上性心律失常导致的心悸。三尖瓣下移畸形通常会合并心室预激,可以累及一个或多个部位,通常是在右侧的旁路。有25%~30%成人患者,有难以治疗的症状性心律失常,而且可能导致猝死。随着时间的推移,可能发生进行性心力衰竭,不但累及右侧而且有左侧的异常。已有报道,左心室有过多纤维化,而且运动可以导致左心室的功能不全。早期的发绀和充血性心力衰竭一样是对生存不利的危险因素。

1. *处理* 外科手术包括成形或置换三尖瓣同时闭合房间隔缺损,以预防发绀(图74-9)。在189例年龄为11个月至64岁(平均19.1岁),58.2%的患者可以进行三尖瓣重建,36.5%的需要使用人工瓣膜,通常是置入生物瓣。在个别,由左向右分流房间隔缺损的患者,可以行单独的外科手术闭合。另外,功能右心室对于双室循环来说太小,Fontan外科手术将是惟一的选择。双平面的超声心动图在决定三尖瓣是否适合修复方面非常有用,可描述延长的前叶的活动性或束缚性以及有无穿孔。心律失常可影响外科手术的结果。未控制的术前的室上性心律失常是早期术后节律问题的危险因素,可能导致严重的血流动力学后果。通常建议在三尖瓣外科手术的时候消除旁路。这些旁路通常在后间隔或右心室游离壁位置同时也可能是多发的。另一种选择是导管的射频消融方法在外科手术前消除旁路,在有明显右心房扩大的心脏,导管消融是有挑战性的,在放置房间连接时,有导致矛盾血栓和卒中的危险性。如果没有旁路,在三尖瓣外科手术时,做右侧外科迷宫手术可以成功地控制室上性心律失常。

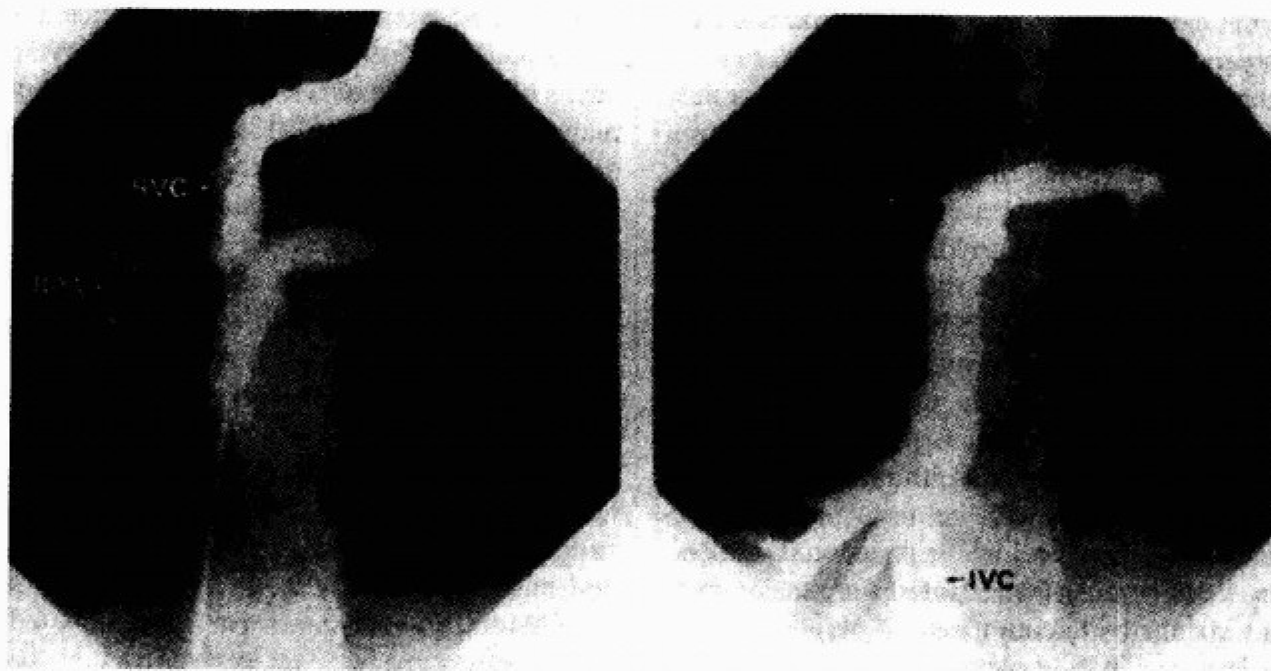
2. *远期的效果* 修复好的外科手术的长期的预后好;通常扩大的心脏可减小(图74-10),房性心律失常也减少。术后活动耐量改善,尤其是在外科手术前有发绀的患者。在Mayo Clinic的系列研究中,149例接受猪生物瓣的患者,10年的存活率是92.5%,其中92%的患者是NYHA分级Ⅰ或Ⅱ级。在三尖瓣部位的生物瓣的耐久力良好,10年和15年不需要置换生物瓣的是80.6%。

(十三)马方综合征

尽管常染色体的显性综合征是先天性的,是与生具来的异常基因(基因),但心脏的缺陷是后天获得的。原纤维蛋白1是细胞外微纤维蛋白的主要组成部分,它的变异是马方综合征的多向表现的原因。典型的表型特性——高、瘦身材,胸部异常;蜘蛛样趾——为现在诊断的条件;这些特征可以是明显的,但也可能很轻微或没有(见图10-7)。临床已编纂入所谓的根特(Ghent)疾病分类



A



B

图 74-9 血管造影显示

A. Fontan 的管道从右心房到肺动脉。下腔静脉、上腔静脉和冠状窦灌注入扩张的右心房。
B. 全腔静脉-肺动脉连接术。上腔静脉与右肺动脉连接（"双向格林术"），下腔静脉加滤隔膜后连接到肺动脉。引自：Courtesy of Dr ID Sullivan，Great Ormond Street Hospital for Children，London

学，由于临床条件的多样性使得诊断困难。有30%～60%的患者发生心血管病的并发症，是预期寿命减少的原因。在儿科病人，二尖瓣脱垂最常见，但主动脉根部扩张可能合并主动脉夹层或严重的主动脉瓣反流是严重的远期并发症。对在1939－1972 年的 257 例患者的回顾分析的报道中，死亡年龄的中数大约是 45 岁，3/4 的死亡原因是主动脉根部问题（见第 84 章）。1995 年的多中心的研究报道，存活年龄可提高到 72 岁。

处理：夹层的危险性与主动脉根部扩张的程度广泛相关。扩张后可用多平面超声心动图定期随访，应该每年至少检查 1 次。特别在青春期和

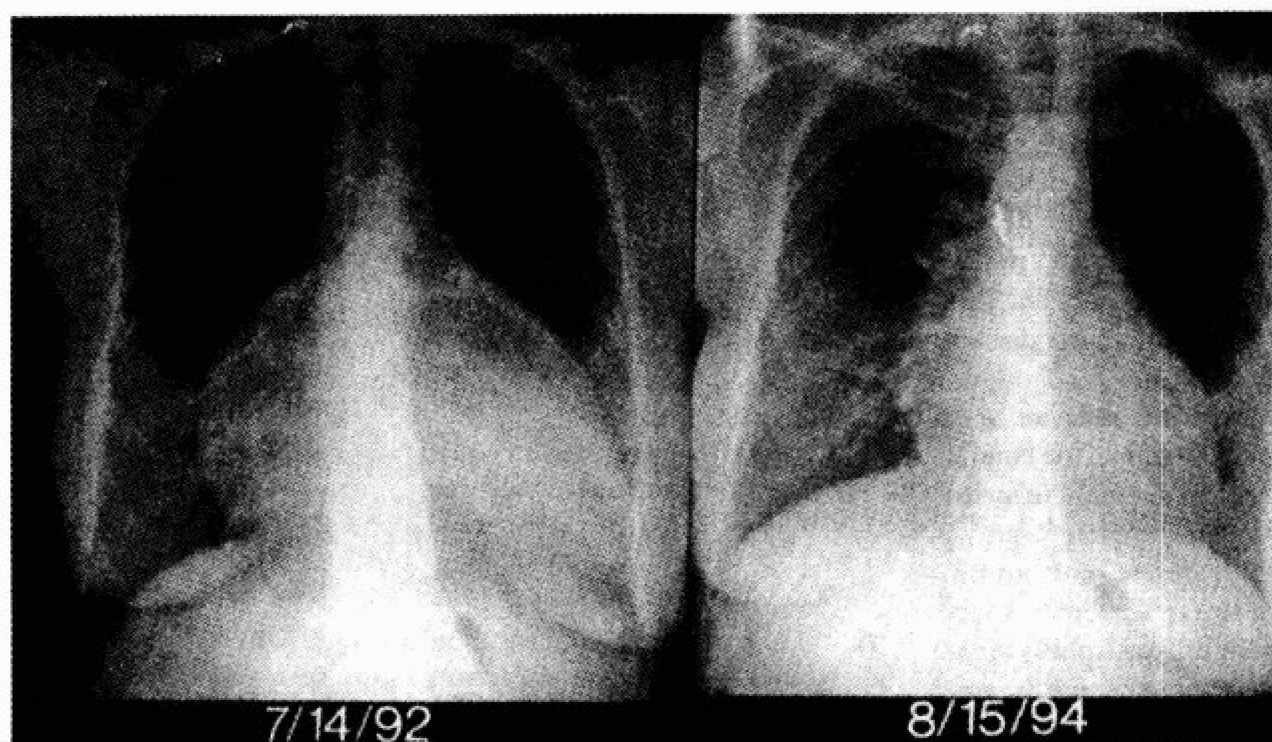


图 74-10　X线胸片显示一患者心脏扩大合并三尖瓣下移畸形治疗的前后对比

左侧胸片显示：32 岁的妇女有严重的心脏扩大合并三尖瓣下移畸形。在她 12 岁时，做了右侧的 Blalock-Taussing 分流。右侧胸片显示：在三尖瓣成形和闭合二孔房间隔缺损以后，心脏明显缩小

快速成长的青年期，密切监测是必要的。强调应该查出与患者的年龄和体表面积相应的主动脉测量值。对于有主动脉根部扩张的患者，建议使用β受体阻滞药治疗。选择性的进行主动脉根部替换术的死亡率低，但相比之下，对于急性的主动脉夹层的急诊外科手术，早期病死率较高。在一项多中心的研究中，675 例进行主动脉根部替换的患者，选择外科手术的 30d 病死率是 1.5%，紧急的外科手术（在 7d 内的外科会诊）的 30d 病死率是 2.6%，急诊室的外科手术（在 24 h 内的外科会诊）者为 11.7%。158 例患者中，46%的主动脉夹层有瘤样扩张内径为 6.5cm 或以下。主动脉的直径超过 5.5cm 者，通常建议选择主动脉根部替换。如果有主动脉夹层的家族史或发现主动脉根部迅速变化者，应该考虑早期外科手术。尽管保留瓣膜的手术，可以消除传统的机械瓣置换后的长期抗凝治疗的需要，但可能需要替换主动脉瓣，提示应谨慎地考虑。重要的是在多中心的研究中，10%以上的患者有残留的主动脉问题，强调使用 MRI 或 CT 显像继续监测主动脉的必要性，并应细致地控制血压。需要长期的定期随访，在成人先天性心脏诊所中马方综合征并不少见。除了心脏的医疗以外，患者骨骼和眼睛的问题，需要有关专家的帮助，基因咨询，体育活动的建议（见前）和一般的社会心理学的支持。

参考文献（略）

见本书所附光盘


PDG

第十一篇

心肌病和特异性心肌病



第 75 章　心肌病的分类

Jay W. Mason

（朱天刚　王　欣　译）

一、科学的分类 / 1775
二、心肌病的知识范畴 / 1775
三、世界卫生组织的分类 / 1776
四、心肌病的功能分类 / 1777
五、病因学分类 / 1777
六、心内膜活检分类 / 1780
七、疾病的国际分类 / 1781
八、治疗学分类 / 1781
九、基于基因的分类 / 1782
十、总结 / 1782

尽管目前有关心肌病的分类仍有争议，但是心肌病的定义已达成普遍共识。心肌病是一种可导致心肌功能异常的心脏肌肉原发性病变，而不是其他心脏结构疾病或功能不全所致的结果。因此，在绝大多数分类中，心肌病这一术语排除了由于心肌梗死、系统性动脉高血压和瓣膜狭窄或反流所致的心肌衰竭。尽管心肌病很容易被定义，但是多种多样的分类却很难得到统一。造成以上困难是由于绝大多数的心肌病都伴有全心扩大和心室收缩功能障碍，然而病因不明。

一、科学的分类

内科医师和生物医学科学家应用分类方案以便识别疾病间的联系和区别。这种过程提升了我们对于疾病的了解，并有助于我们回顾。如果能够通过我们了解的其他疾病的知识正确地将其归类，那么我们对于本身知之甚少的疾病也可能有所了解。

分类的科学性需要在划分领域内的所有对象都要包括在内，而且每一个对象只出现于一个类别中。不能清晰地识别各生物系统间的差别将使后面的需要变得最为迫切。分类必须以领域内个体单位具备的可用于理解或识别组间有效差别的特征为基础。

因此，心肌病的分类应当立足于对当前心脏疾病的广泛认识，同时尽可能对内科医师和科学家们有用。

二、心肌病的知识范畴

有关心肌病的认识可分为以下几类：病因学，大体解剖学，组织学，基因学，生物化学，免疫学，血流动力学功能，预后，治疗等等。由于在各分类方案中存在诸多重叠，所以目前尚没有某一个分类方案可以适用于所有的知识领域。

最为理想的分类采用了此领域中区分各类的单一知识类别。但是，最有用的知识分类因使用者不同而不同。一个组织学的分类将更适用于病理学家，同样一个功能分类将使治疗师更大获益。如果仅单一分类同时使临床医师和科学家受益，那么最可能是病因学分类。但是，我们必须认识到没有任何一种分类可以适用于所有使用者和满足所有的目的。

几个常用的心肌病的分类会在下面的章节中讨论。需要澄清的是，每一个分类系统中的主要类别（见表 75-1～75-5），但在每一类别中仅涉及几个代表性的疾病。然而，在病因学分类（见表

75-3)和疾病的国际分类(见表 75-5 和表 75-6)中几乎包括了全部疾病。

三、世界卫生组织的分类

目前临床惟一使用的心肌病的分类是由世界卫生组织(world health organization,WHO)以及国际心脏病学学会和心脏病学联盟共识而确立的。具体方案见表 75-1。由于它的确立是由一个专家组提出并且得到了 WHO 的默许,因此得到了广泛的认识和大量的应用。尽管它诞生于 1980 年,但到目前仍未得到大家的公认。

表 75-1 世界卫生组织有关心肌病的分类

Ⅰ. 旧 WHO 分类(1)	Ⅱ. 新的 WHO 分类(2)
A. 不明原因的心脏肌肉病变	A. 心肌病的功能分类
1. 扩张型心肌病	1. 扩张型心肌病
2. 肥厚型心肌病	2. 肥厚型心肌病
3. 限制型心肌病	3. 限制型心肌病
4. 未分类的心肌病	4. 致心律失常性右心室心肌病
B. 特殊的心脏肌肉病变	5. 未分类的心肌病
1. 感染性	B. 特殊的心肌病
2. 代谢性	1. 缺血性心肌病
a. 内分泌性	2. 瓣膜性心肌病
b. 家族性累积症和渗出性	3. 高血压性心肌病
c. 自身免疫缺乏症	4. 炎症性心肌病
d. 淀粉样变	a. 特发性
3. 全身疾病	b. 自身免疫性
a. 结缔组织疾病	c. 感染性
b. 渗出和肉芽肿	5. 代谢性心肌病
4. 家族遗传性	a. 内分泌性
a. 肌营养不良	b. 家族性糖原累积症和渗出性
b. 神经肌肉病变	c. 自身免疫缺乏症
5. 过敏和毒性反应	d. 淀粉样变
	6. 全身疾病
	a. 结缔组织疾病
	b. 渗出和肉芽肿
	7. 肌营养不良
	8. 神经肌肉病变
	9. 过敏和毒性反应
	10. 外周心肌病

(1)信息源于 1980 年
(2)信息源于 1995 年
以上只是主要分类的列表;特殊的病变未列于表中

1980 年 WHO 委员会保留了心肌病这一术语即不明原因的心肌疾病。这一术语使用上受到限制而并没有被广泛采纳,在本文中也未涉及。更为普遍的用法包括心肌原发受累的全部心脏病(定义见本章首段),但应除外瓣膜性心脏病,系统性动脉高血压和冠状动脉粥样硬化。在其 1995 年的分类中,WHO 委员会(除了一个成员外的完全新的委员会)更倾向于这种更为普遍的使用,"随着对于心肌病病因学和发病机制的深入了解,心肌病和特殊的心脏肌肉病变的差别越发显著。"回顾 1980 年和 1995 年 WHO 的分类,显示这些有点笨拙的方案实际上是一系列分类中两个独立

的类别，一个主要基于左心室形态和功能，另一个基于病因学。但所导致的缺点在于有些疾病可能被归于有所重叠的两个分类方案中。

WHO将缺血性心肌病定义为一种特殊的心肌病"伴有收缩功能受损而不能用冠状动脉病变或缺血损伤的程度解释"，产生了一定的混淆。如果缺血被认为不是收缩功能受损的原因，那么缺血性这个形容词就应当被一个描述病因的感性的定语，或特发性所取代。更多的临床医师认为缺血性心肌病表现为心脏扩大和心脏功能障碍，他们相信是由于缺血损伤而导致的。在多数情况下，为了去除术语的混淆最好将其定义为一种原发性血管病变。

四、心肌病的功能分类

心肌病最广泛使用的功能分类可区别三种功能紊乱情况：扩张型心肌病、肥厚型心肌病和限制型心肌病（表75-2）。扩张型心肌病主要是指左心室腔扩大并有收缩功能衰竭。肥厚型心肌病包括梗阻型和非梗阻型两种。限制型心肌病以心脏充盈受限引起心脏顺应性减低为特征。此种分类方案的价值在于它可以最终将全部的心肌病很容易的归于三类之一，而且每一类心肌病的治疗方法各异。例如，降低左心室后负荷是伴收缩功能衰竭的扩张型心肌病治疗的基石，但是对于限制型心肌病并无益处。然而，功能分类也有它的不足。许多疾病具有生理异质性。几乎所有心肌肥厚状态都存在一定程度的舒张受限。大多数扩张的心室显示心肌细胞肥大。许多疾病可以从一类随病情进展成另一类；最好的例子就是心脏淀粉样变，疾病初期表现为舒张僵硬而收缩功能完全正常，多年后随病情进展为心脏扩大并收缩功能衰竭。

表75-2　心肌病的功能分类

Ⅰ.心脏扩大
A. 伴收缩功能衰竭
1. 特发性扩张型心肌病
2. 心脏淀粉样变性病晚期
3. 心动过速诱发的充血性心力衰竭
B. 不伴收缩功能衰竭
1. 高心排血量状态
2. 心动过缓诱发的充血性心力衰竭
Ⅱ.心脏扩大
A. 梗阻型
肥厚型梗阻性心肌病
B. 非梗阻型
1. 肥厚型心肌病
2. 高血压导致的左心室肥厚
Ⅲ.心脏受限
A. 心脏淀粉样变性病早期
B. 心内膜心肌纤维化

这是一个主要分类的完整列表，但是仍有少数特例举例说明

功能分类方案也包含了大量不同病因的疾病，他们中的一些需要特殊的治疗干预。例如，心脏血色素沉积症，通常在限制型心肌病初期的主要治疗为清除过量的铁储存；当然，这种治疗可能对同一类的其他疾病无效。尽管存在这些缺点，心肌病的功能分类仍是临床医师中最广泛应用的分类，因为它基于对心肌病生理学的简便理解并且与治疗相关。

五、病因学分类

与其他所有分类相比，此分类方案对心肌病的认识更为广阔。因为在此分类中大量已知的病因之间无相互关系，所以它是最主要的一类。表75-3分类中涉及的疾病详见第69、73～80、85、86章和第91～94章。由WHO在1980年确定了需遵从的概要。在许多情况下，心肌病的病因学很难被理解（例如尿毒症性心肌病），或者说心肌病与其他疾病并发，但是其导致心力衰竭的机制尚不知（例如全身肿瘤性心肌病）。

此分类有他的优势，同时也存在长期应用不便的不足。它包括了7个主要和42个次要类别。此外，大多数分类相同的疾病与解剖学、生理学和治疗学无关。因此，此分类在临床医师中并未常规应用。但最常见于教科书以及有关心脏肌肉疾病和心肌病的综述中。

表 75-3 心肌病的病因分类

Ⅰ. 感染性/炎症性
- 特发性淋巴细胞性心肌炎
- 围生期心肌炎
- 嗜曙红细胞心肌炎
- 巨细胞心肌炎
- 病毒性心肌炎
- 立克次体性心肌炎
- 细菌性心肌炎
- 分枝杆菌性心脏病
- 钩端螺旋体性心脏病
- 真菌性心肌炎
- 原虫性心肌炎
- 后生动物性心肌炎
- 驱虫剂性心肌炎
- 化学性或药物高敏感性
- 自身免疫性心肌炎

Ⅱ代谢性
- A. 内分泌疾病
  - 1. 甲状腺疾病
    - 甲状腺毒症
    - 甲状腺功能减退症
  - 2. 嗜铬细胞瘤
  - 3. 肢端肥大症
  - 4. 糖尿病
  - 5. 心脏良性肿瘤
- B. 尿毒症
- C. 高草酸盐尿症
- D. 痛风
- E. 累积性疾病和渗透过程
  - 1. 溶酶体累积性疾病
    - GM1 神经节苷脂沉积症
    - Tay-Sachs 疾病及其变异(Ⅰ型黑矇性白痴)
    - Sandhoff 病(Ⅱ型黑矇性白痴)
    - Niemann-Pick 病(尼曼-匹克病)
    - Gaucher 病(葡萄糖脑苷酶缺陷病)
    - Fabry 病(弥漫性躯体性角化病)
    - Faber 病
    - 岩藻糖沉积症
    - Hurler 综合征(脂肪软骨营养不良综合征、黏多糖Ⅰ型)
    - Scheie 综合征(黏多糖病Ⅴ型)
    - Hunter 综合征(黏多糖病Ⅱ型)
    - Sanfilippo 综合征(黏多糖病Ⅲ型)
    - Morquio 综合征(家族性骨营养不良)
    - Maroteaux-Lamy 综合征
  - 2. 糖原累积症
    - Pompe 病(全身性糖原病)
    - Cori 病(糖原贮积病Ⅲ病)
    - Andersen 病(糖原贮积病Ⅳ病)
    - 遗传为主的
    - 伴溶酶体的心脏骨骼肌肌病
    - 糖原累积症病并酸化麦芽糖酶水平正常
  - 3. Refsumbing
  - 4. Hand-Schüller-Christian 综合征
  - 5. adipositos cordis
  - 6. 血色素沉积症
- F. 缺乏症
  - 1. 电解质
    - 低钙血症
    - 低磷血症
  - 2. 营养性
    - 蛋白营养缺乏症
    - 脚气病
    - 糙皮病
    - 维生素 C 缺乏病
    - 硒
    - 肉毒碱

Ⅲ. 淀粉样变
- AL(原发性淀粉样变,骨髓瘤并发淀粉样变)
- AA(继发性淀粉样变,家族性地中海性发热并发淀粉样变)
- AF(家族性淀粉样变)
- SSA(老年的心脏淀粉样变,老年的系统性淀粉样变)

(续 表)

Ⅳ. 全身系统疾病	安非他明/甲基苯丙胺
A. 胶原血管(结缔组织)系统性红斑狼疮	抗抑郁药
多发性结节性动脉炎	锑
风湿性关节炎	砷
硬皮病	胂气
皮肌炎	一氧化碳
Whipple 病	儿茶酚胺
川崎病	氯喹
B. 结节病	钴
C. 肿瘤	可卡因
Ⅴ. 肌营养不良,肌病和神经肌肉病变	环磷酰胺
A. 肌营养不良	土根碱
Duchenne 型肌营养不良(进行性假肥大)	氟尿嘧啶
Becker 型肌营养不良	碳氢化合物
肌强直性营养不良	干扰素
面肩肱型肌营养不良	铅
肢带型肌营养不良	锂
Scapuloperoneal 肌营养不良,包括 Emery-Dreifuss 型肌营养不良	汞
先天性肌营养不良	二甲基麦角新碱
远端型肌营养不良	对乙酰氨基酚
B. 先天性肌病	酚塞嗪
中心核病	利舍平(利血平)
结蛋白肌病	2. 由蝎子、蝙蝠、节肢动物和蛇所致
多轴肌病	蝎子
线粒体肌病	节肢动物
肌小管性肌病(中央核)	黑寡妇蝙蝠
先天性纤维-类型失衡	蛇
Barth 综合征	B. 超敏反应
McLeod 综合征	乙酰唑胺
Bethlem 综合征	阿密曲替林
C. 线粒体肌病包括 Kearns-Sayre 综合征	两性霉素 B
D. 神经肌肉病变,遗传性共济失调	酰胺咪嗪
Ⅵ. 毒性,超敏反应和生物因子效应	氯噻酮
A. 毒性反应	氢氯噻嗪
1. 由药物、重金属和化学制剂所致	吲哚美辛
酒精(乙醇)	甲基多巴
	甲芬那酸

（续　表）

对氨基水杨酸	放射线
青霉素	Ⅶ. 多重因素
苯茚二酮	围生期心脏病
苯基丁氮酮	心动过速诱发的心肌病
苯妥英钠	外胚层发育异常-伴发的心肌病
链霉素	特发性心内膜纤维化
磺胺嘧啶	心内膜纤维弹性组织增生
磺胺异噁唑	婴儿心肌病
磺酰脲类药物	致心律失常型右心室发育不良
四环素	糖类-缺乏血糖蛋白综合征
C. 生物因子	simpson-Golabi-Behmel 综合征
发热	孤立性心室致密化不全综合征
低体温	肌腺苷酸脱氨酶缺乏症

这是一个已知病因心肌病完整的列表

六、心内膜活检分类

因为进行心脏活检是安全的，所以死前病理学诊断可以应用于对心肌病的分类。多种的特殊性心肌病可以通过心脏活检发现（表 75-4）。病理诊断的最大益处就在于当临床看似一个特殊性疾病时它的诊断具有明确性和鲜明性。但是，由于此种手段存在很多缺陷也相对限制了它的应用。其中最首要的问题就是尽管存在大量的特异性病理诊断，但是在所有病例中仅有一小部分可以获得——低于 15%。绝大多数心肌病患者的活检病理是非特异性和无诊断意义的。肥厚或纤维衰减和纤维化可以见于几乎所有疾病的各个阶段，不是绝大多数特发性扩张型心肌病和肥厚型心肌病所特有的（也可见于一部分由心肌梗死和瓣膜功能障碍导致心力衰竭的病例中）。然而，在某些严重心脏扩张和收缩功能衰竭的病例中，偶尔还可见到心脏活检病理完全正常的情况。

心肌活检的标本可以通过几种附加的分析技术，从而扩展采用心内膜活检进行分类的潜能。目前，这些分析方法仅用于研究，尚不能被广泛应用，将来，他们中的一种或几种也许可用于临床，而得到一致推崇的分类标准。

表 75-4　心肌病的心内膜活检的病理分类

Ⅰ. 炎症/免疫性心肌病	Ⅴ. 多重因素所致的特殊性心肌病
淋巴细胞性心肌炎	蒽环霉素的心脏毒性
风湿性心脏炎	心内膜纤维增生症
巨细胞性心肌炎	Fabry 病
心脏同种异体移植物排斥	良性肿瘤
超敏性心肌炎	放射性损伤
Ⅱ. 感染性心肌病	Kearns-Sayre 综合征（心脏传导阻滞-视网膜黑色素变性-眼肌麻痹综合征）
弓形虫病	Henoch-Schonlein 紫癜（过敏性紫癜）
莱姆心脏炎	氯喹性心肌病
细胞巨病毒	肉毒碱缺乏症
Ⅲ. 渗出性心肌病	嗜酸性粒细胞增多征
糖原累积症	Ⅵ. 非特殊病变
血色素沉积症	特发性扩张型心肌病
淀粉样变性病	其他不明原因的心肌病
Ⅳ. 心脏肿瘤	Ⅶ. 非病理学异常
心脏原发	
非心脏原发	

七、疾病的国际分类

1948 年，WHO 为了登记疾病的发生率而确立了疾病的国际分类。1977 年，美国健康统计国家中心(NCHS)对其进行修订并推出了适用于医疗记录编码的 ICD-9。修订本被标记为“ICD-9-CM”，代表疾病的国际分类，第九版，临床修订本。1989 年，在美国的医疗公开声明中强制内科医师使用 ICD-9-CM 编码。有意思的是进行分类的原因完全不同，这是一个出于国家统计和索赔需要目的的分类系统，而不是出于科学或临床目的。编码是一个明显混杂的，将多种知识类别结合入一个分类系统。根据一个或多个特征，例如病因学、解剖学、生理学、并存疾病以及诊断的方法和范围，疾病可以有多种定义。无可置疑的是，这种编码不利记忆，而且极易产生混淆，难于应用。在表 75-5 中，编码所涉及的心肌病摘自 1999 年版的 ICD-9-CM，在表中他们可见遍及几个组中。相对少的—25—心肌病诊断编码，仅代表 9 种特殊性心肌病。有一些已得到充分认识的心肌病完全被忽略，例如致心律失常型右心室发育不良。新版本的编目系统，ICD-10，同样不适于在临床普遍应用，但是在 1999 年被 NCHS 用于死亡率的统计报告。包括了心肌病术语学次要变化的版本已增加了应用开头字母进行编码。致心律失常型右心室发育不良仍未被列于表中。表 75-6 显示了所有 ICD-10 中涉及的“心肌病”。此分类系统和其体现的分类方法并不推荐给内科医师和科学研究者使用。

表 75-5 心脏病的 ICD-9 分类

ICD-9 编码	描述
402.00	高血压性心脏病，恶性，w/o CHF
402.01	高血压性心脏病，恶性，w CHF
402.10	高血压性心脏病，良性，w/o CHF
402.11	高血压性心脏病，良性，w CHF
402.90	高血压性心脏病，非特指的，w/o CHF
402.91	高血压性心脏病，非特指的，w CHF
422.90	急性心肌炎，非特指的
422.91	特发性心肌炎
425.0	心内膜纤维增生症
425.1	肥厚性梗阻型心肌病
425.2	非洲的梗阻型心肌病
425.3	心内膜纤维弹性组织增生症
425.4	特发性心肌病
425.5	酒精性心肌病
425.7	营养性和代谢性心肌病
425.8	其他疾病分类中涉及的心肌病
425.9	继发性心肌病，非特指的
428.0	充血性心力衰竭
428.1	左心衰竭
428.9	心力衰竭，非特指的
429.0	心肌炎，非特指的
429.1	心肌退化
429.3	心脏扩大
429.82	高动力性心脏病
674.84	围生期心肌病

CHF. 充血性心力衰竭

表 75-6 “心肌病”引自 ICD-10

125.5	缺血性心肌病
142	心肌病
142.0	扩张型心肌病
142.1	肥厚性梗阻型心肌病
142.2	其他肥厚型心肌病
142.5	其他限制型心肌病
142.6	酒精性心肌病
142.7	药物和其他外源因子所致的心肌病
142.8	其他心肌病
142.9	心肌病，非特指的
O90.3	产后心肌病

八、治疗学分类

基于特异性治疗的分类系统大大借鉴了心肌病的功能学和病因学分类。此种分类增加了其他分类方案中没有的有关治疗的信息，因此对临床医师有指导意义。

然而，此分类也有很多缺点。首先，通常一种疾病有不止一类的治疗措施。因此，心肌病的分类必须基于主要的治疗。此分类还有一定的不稳定性，因为疾病治疗方案的选择存在主观性，并且随着科学研究的进展而不断更新。治疗学分类最大的缺陷在于当新的治疗方案出台时，现存的分类将如同废纸一张。治疗学分类详见表 75-7，同时还描述了此应用方法进行判断的敏感性。但也存在一些争议，例如，利尿药仍然作为扩张型心肌病的主要治疗药物。

应引起注意的是，一些临床常用的治疗，例如

正性肌力药物和心脏移植手术并未出现在表75-7中，因为他们不是初始和主要的治疗选择。

表75-7　心肌病的治疗学分类

心肌病的治疗学分类
Ⅰ. 降低心室后负荷
特发性扩张型心肌病
心脏淀粉样变性病晚期
Ⅱ. 降低心室前负荷
心内膜纤维增生症
心脏淀粉样变性病早期
Ⅲ. 增加心室顺应性
肥厚型心肌病
Ⅳ. 缓解心室梗阻
肥厚型梗阻性心肌病
Ⅴ. 改善心脏节律
持续性心动过速性心肌病
Ⅵ. 特异性治疗
A. 替代治疗
肉毒碱缺乏性心肌病
B. 去除毒性因子
血色素沉积症
超敏反应
C. 免疫抑制药治疗
巨细胞心肌炎
淋巴细胞心肌炎(?)
D. 纠正全身病变
尿毒症性心肌病
癌症性心肌病
系统性红斑狼疮
E. 调节神经体液环境
特发性扩张型心肌病
绝大多数充血性心力衰竭

这是说明几个特殊举例的主要分类的完整列表

九、基于基因的分类

除了创伤，医源性、感染性和一些其他继发的心脏病外，大多数心脏病都是由于基因功能的异常所致。即使在以前排除的病例中，基因通常仍决定疾病的转归。例如，感染性心肌过程关键是依靠和受基因表达的调控。许多疾病是由于遗传性或获得性基因突变的负性基因行为所致，而另一些疾病由更为普遍的基因变异产生。目前，已有几个疾病有基因学定义，包括肥厚型心肌病，长QT综合征，扩张型心肌病，累及心脏的肌肉发育不良，致心律失常型右心室发育不良和Brugada综合征。心肌病的基因分类能够详细说明基因病变的类型（染色体、单基因、多基因、线粒体或体细胞）和遗传的形式（自体细胞或X连锁的和显性或隐性），染色体或染色体的定位以及疾病所累及的基因。只有了解该疾病的生化和生理学继发的异常表现，基于基因紊乱的分类系统才是具有诊断和治疗价值的。因此，完整的基因分类也应能识别基因上的特定突变或发生突变的部位，因为通常各特异突变或突变节段的表型和治疗迥异。

在将来，许多心脏病都可以显现出基因功能异常，这些基因的异常行为可能被分类为遗传性突变方式。基因分类将成为心肌病最好的分类体系，因为它可以精确和独一的定义疾病，以及指导诊断和治疗的决策。

由于一些心肌病的临床进程不仅是基因缺陷的结果，也是正常基因对因为其他缺陷导致异常的病理生理的反应，心肌病亦可通过应用complimentaryDNA排列而以他们mRNA活性表达为特征。

本基因分类的延伸点包括及时的评估可以成为基因治疗的重要手段，让医师针对疾病的当前状态进程提供高度个性化疗法。

十、总　　结

目前在生物医学领域中，没有某一种心肌病的分类被普遍认可。现今，所以这些分类中的哪一个分类体系均不太可能获得一致公认，是因为他们都不能再细分占所有病例的绝大多数的特发性扩张型心肌病。最近，个体健康从业者或科学家应采用最适于他或她目的的分类方案。对于临床医师，通常应选择功能分类。

将来，以心肌疾病的分子基因为基础的分类可能会得到广泛认可。尽管这个领域才刚刚起步，但是它是最便于我们理解心脏病病因和新的治疗发展的学科。

第76章　扩张型心肌病

Luisa Mestroni/Edward M. Glibert/Teresa J. Bohlmeyer/Michael R. Bristow

（朱天刚　译　孙静平　校）

一、背景和历史观点 / 1783
(一)心力衰竭的重要性 / 1783
(二)心肌衰竭和扩张型心肌病与心力衰竭临床综合征的关系 / 1783
二、WHO/ISFC的心肌病分类 / 1784
(一)心肌病及心肌衰竭的分子机制:由于基因表达的改变而产生的疾病表型 / 1785
(二)心肌衰竭中"代偿"机制的重要性 / 1788
三、扩张型心肌病范畴 / 1789
四、几种特殊的有独特治疗方法的扩张型心肌病 / 1794
(一)蒽环霉素心肌病 / 1794
(二)产后性心肌病 / 1796
(三)淀粉样变性心肌病 / 1796
(四)酒精性心肌病 / 1797
(五)Chagas'心肌病 / 1798
五、总结 / 1799

一、背景和历史观点

本章阐述了原发性和继发性扩张型心肌病的表型和临床特征，它是引起慢性心力衰竭临床综合征的最常见的原因。心脏衰竭是一个极其重要的临床问题，如果不包含或解决，最终可能大大消耗卫生保健资源。心力衰竭的临床综合征是一个复杂的发展过程，在此过程中存在着各阶段继发适应的、适应不良的以及对抗调节过程（见第24章）。以心肌衰竭作为切入点，我们就能最好地理解心力衰竭，而心力衰竭最常伴有扩张型心肌病的表型。作为心肌病和心力衰竭问题的重要性的标志，心肌病已被世界卫生组织/国际心脏病学学会和联盟（WHO/ISFC）工作组重新分类（详见下面的内容）。

（一）心力衰竭的重要性

由于心力衰竭的高流行率（成年人群中1%～1.5%）和高发病率，包括频繁的住院治疗，心力衰竭的临床综合征成为美国最大的医疗耗资问题。尽管在过去的10年中心力衰竭的治疗不断完善，其中包括心脏移植手术和更合理的医疗处理的普及，但是在综合征首发后的临床后果并无实质性改变。也就是说，死亡率仍高居不下（中位存活时间在男性为1.7年，女性为3.2年）。在所有的疾病和疾病综合征中，心力衰竭的自然病程的进展恶化，大量的费用、致残率和死亡率最高。

（二）心肌衰竭和扩张型心肌病与心力衰竭临床综合征的关系

心力衰竭的病例绝大多数由心肌疾病（心肌病）所引起。在WHO的心肌病分类（表76-1）中，心力衰竭临床综合征的最常见原因是继发性（缺血性、瓣膜性、高血压性等）或原发性（例如，特发性或家族性）扩张型心肌病两种，此临床综合征被定义为一种收缩期和舒张期心室腔容量增加，

伴左心室射血分数降低(<40%)。心力衰竭临床综合征的自然病程取决于心肌衰竭的过程,因为:①通过左心室射血分数而评价的左心室(LV)功能障碍的程度,是其临床后果最有力的单一预测指标;②改善固有心室功能的治疗也能延缓心力衰竭的自然病程;③最终导致固有功能恶化的治疗,例如多种正性肌力药,常引发不良影响的结果。

表 76-1　世界卫生组织/国际心脏病学会和联盟的心肌病分类

类别	定义
Ⅰ. 扩张型(DCM)	↑EDV,↑ESV;低 EF
1. 原发性	
2. 继发性	
Ⅱ. 限制型(RCM)	↓EDV,↔ESV;↑FP,↔EF
1. 原发性	
2. 继发性	
Ⅲ. 肥厚型(HCM)	↑↑室间隔厚度和↑左心室后壁厚度
	肌纤维排列紊乱
	肌蛋白突变,常染色体显性遗传
Ⅳ. 致心律失常性 RV(ARVD)	右心室心肌被纤维脂肪替代
	常染色体显性(大多数)和隐性遗传
Ⅴ. 未分类	不符合其他的分类标准
1. 原发性	特征>1 类
2. 继发性	

EDV. 舒张末期容量;ESV. 收缩末期容量;EF. 左心室射血分数;EP. 左心室充盈压;CM. 心肌病。来源:Richardson 等

二、WHO/ISFC 的心肌病分类

为了适应新的现实,于 1996 年 WHO/ISFC 的心肌病分类进行修订。首先,分子遗传的基础在迅速澄清以前不明原因的心脏肌肉疾病,所以继续保留"病因不明"心肌病的类别已毫无意义。其次,无论原发性或继发性扩张型心肌病,一些引发心肌功能障碍自然病程的机制以及精确预测它们对上述机制针对性治疗的反应基本相似。在本分类中,包括了继发性或"已知病因"的心肌病,也就是说,所有心肌病都在统一体系中进行分类。

如表 76-1 所显示,WHO/ISFC 的心肌病分类采用了两种独立的方法来进行分类。第一种方法基于对收缩期和舒张期的心腔大小的大体解剖学的描述。因此扩张型和限制型的分型的确定正是以左心室腔的大小和容量为基础的,也可通过计算射血分数进行功能定义(见表 76-1)。这种分类的合理性在于这两类心肌病的自然病程和对药物治疗的反应各异。在 WHO/ISFC 的心肌病分类中,创建个体分类的第二种方法是基于基因的,具有独一无二的心肌表型特征,不展示心外表型。因此,由于收缩蛋白突变导致的肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy,HCM)具有独特表型,自成一类。同样的情况也见于致心律失常性右心室发育不良(ARVD arrhy thmogenic right ventricular dysplasia,),也具有独特的表型,可能有完整的基因基础,如同肥厚型心肌病。另一方面,也存在一些无独特表型的基因型心肌病,例如 Becker-Duchenne 扩张型心肌病,被分在解剖学/心腔大小一类(Ⅰ类)。

WHO/ISFC 的分类还包括另外特指的"继发性"心肌病,也就是与已知心脏的或全身性疾病有关的"继发性"心肌病。这些也被称为特异性心肌病,以相关的疾病而命名。因此缺血性心肌病就属于一种与既往心肌梗死及继发重构过程相关的特异性心肌病,通常将其归类为扩张型心肌病。另一方面,根据心室腔的大小,高血压性心肌病可分为扩张型或限制型。因而,这些心肌病应确切命名为缺血性扩张型心肌病和高血压性扩张型(或限制型)心肌病。

(一)心肌病及心肌衰竭的分子机制:由于基因表达的改变而产生的疾病表型

如表76-2,一般有三种类型机制可以改变基因表型的转变,导致心肌表型的改变。①单一的基因缺陷,例如,由于目前在家族性肥厚型心肌病的球蛋白重链基码403和在肥厚型心肌病小鼠模型的α-MHC类似地区;②修正基因中的多形态的变异,例如呈现于肾素-血管紧张素的许多成分中;③完全正常基因的适应不良的调节表达,例如,继发性扩张型心肌病的功能不全和心肌重塑进展的机制。

1. 人类和动物模型心肌病的基因学病因
基因对心血管系统的调控能力使研究大量基因的形成和在成年鼠心脏中其所起的作用成为可能(见Ikeda和Ross的综述)。肌节蛋白突变可以形成肥厚型心肌病的发现使我们可以制备出动物模型。肌质球蛋白突变的情况下,由单一基因缺陷启动了一个最终可形成心肌肥厚的旁路机制,而后在男性,可能导致晚期失代偿和心室扩张。多个基因的突变常与家族性扩张型心肌病有关,在本章中会详细介绍。

扩张型心肌病和心力衰竭偶然发现的基因模型(myf 5鼠)可以通过心脏骨骼肌基因程序的激活而制得。这些鼠具有以进行性心肌功能不全和心脏扩大为特征的扩张型心肌病的表型。它们可发展成心力衰竭临床综合征,并且有相当高的与心力衰竭相关的死亡率(260d内>90%)。另一种扩张型心肌病偶然发现的基因模型是一种肌LIM蛋白(MLP)的灭活鼠。MLP是一个肌肉分化的正性调控因子,通常情况下在心脏呈高水平表达,与基于肌动蛋白的细胞骨架组装的肌原纤维蛋白有关。MLP基因灭活小鼠表现为典型的扩张型心肌病,包括收缩和舒张功能减退,β-肾上腺素能受体旁路的脱敏作用。

这些特征使这种模型在评价导致心肌衰竭的形成和进程的机制中十分有用。因此,在转基因鼠中,收缩蛋白表达改变和肌细胞结构的混乱可能导致扩张型心肌病的表型。

还有几个其他的扩张型心肌病的转基因鼠模型可能与人的扩张型的表型关系更为密切。它们中的一部分涉及以下因子的过度表达,包括肾上腺素受体旁路组成成分,异二聚体G-蛋白α_s亚单位($G\alpha_s$);α_2-,β_1-和β_2-肾上腺素能旁路受体和激酶A。这些β-肾上腺素能旁路转基因鼠模型呈现相似的病理表现,肌细胞肥大和纤维化增生,细胞凋亡的证据,收缩和舒张功能不全,以及最终形成左心室扩张。另外的转基因鼠最终形成扩张型表型,包括激活的MEK5、CaM激酶Ⅳ,活化的环孢素和肌钙蛋白。还有一种扩张型心肌病的鼠模型包括线粒体转录因子A基因灭活。

一些向心性或均衡性的左心室肥厚的转基因鼠模型现已有报道,包括ras,myc,α_1-肾上腺素能受体,异二聚体G-蛋白α_p亚单位($G_{\alpha p}$)和蛋白激酶C(protein kinase C,PKC)的过度表达。对心室室壁厚度增加反应的机制多种多样,例如ras,α_1-肾上腺素能受体,$G_{\alpha p}$和PKC的过度表达,显示了真实的伴有细胞增大的细胞性肥厚,而myc动物表现为心脏肌细胞的增生。前面讨论过的HCM表型阐明了在相同的情况下显著多样性信号能达到顶峰的原理,推测大概汇聚于同一条终末旁路。

多基因缺陷已被证明在人能诱发扩张型心肌病,详见扩张型心肌病的家族性类型的部分。如表76-2所示,包括细胞骨架基因突变,如肌间线蛋白,抗肌营养不良蛋白,δ—肌糖蛋白,metavinculin(细胞骨架蛋白的肌动蛋白结合蛋白的心脏异构体)和核纤层蛋白,以及肌节基因,如心脏α-肌动蛋白,心脏β-肌球蛋白重链,心脏肌钙蛋白T,α-原肌球蛋白和肌联蛋白。同样,在动物体内,细胞骨架和肌节基因突变都能引发自然病程进展的扩张型心肌病;在金黄地鼠,由δ-肌糖蛋白基因突变导致;然而在火鸡则由心脏肌钙蛋白T突变所致。最近研究证实特发性扩张型心肌病(idiopathic dilated cardio myopathy,IDC)存在受磷蛋白基因突变,显示信号通路改变可能导致同一IDC表型。

表 76-2　影响扩张型心肌病形成和进展的基因表达改变的三种基因机制

过程类型	例子
基因突变	·细胞骨架基因 ·肌节基因 ·信号旁路基因
修饰子基因的多形变异	血管紧张素转换酶(ACE)，β_2-肾上腺素能受体，A 型内皮素受体
一个完全正常，野生型基因的表达异常	表达降低：β_2-肾上腺素能受体，α-MyHC，SERCA-2 表达增加：ANP，β-MyHC，ACE，TNF-α，内皮素，βARK

2. 修饰基因的多形性变异　基因显示为多形性变异，例如，存在于大小或后果轻微不同的人群中的正常变异。一些基因的多形性变异与被表达蛋白产物的功能不同有关，这些不同的功能中有一些可能能解释疾病易感性或对治疗的临床反应中常常面临的“生物的多样性”的问题。

修饰基因能影响扩张型心肌病自然病程的例子(见表 76-2)包括血管紧张素转换酶(ACE)DD 基因型，因“删除”变异个体表现为纯合子，常伴有循环，心脏组织 ACE 活性的增加。DD 基因型是心肌梗死后早期重构的危险因素，并可发展成为晚期缺血性和特发性扩张型心肌病。多形性变异其他潜在的重要性在于可能影响累及血管紧张素 AT_1受体，β_2-肾上腺素能受体，α_{2C}-肾上腺素能受体伴或不伴 β_1-受体多形性和 A 型内皮素受体的扩张型心肌病的自然病程。

最后，新近的药物基因组学的研究显示，多形性变异可以影响疾病对药物治疗的反应。携带 DD 基因型的扩张型心肌病患者，预后差，在相同的治疗时机对 β 受体阻滞药治疗的反应明显优于其他基因型的携带者。

3. 完全正常基因的改变，适应不良性表达　由基因表达改变而形成扩张型心肌病的第三种途径可以出现完全正常的“野生型(wild-type)”基因表达的改变和适应不良性表达。这种情况最常见于心脏肌肉病变和心肌衰竭的发展进程中，一旦确立最终可进展为各种类型的扩张型心肌病。例子(见表 76-2)包括 β_1-肾上腺素能受体，α-肌球蛋白重链(α-MHC)和肌质网 Ca^{2+}-ATP 酶基因的下调，以及心房利钠肽(ANP)，β-肌球蛋白重链(β-MHC)，ACE，肿瘤坏死因子 α(TNF-α)，内皮素和 β-肾上腺素能受体激酶(βARK)基因的上调。这些概念在后面的内容中会进一步探讨。

4. 涉及心肌功能不全/重构及其进展的病理生理过程　组织制备和从衰竭的人体心脏中分离的心肌细胞显示存在明显的收缩功能减退。假定负荷状态和缺血并不影响心脏肌细胞的功能，慢性扩张型心肌病的收缩功能不良，进行性的心肌衰竭最可能是由于心肌细胞的丧失或调控或生成肌肉收缩蛋白的基因表达的改变所致。图 76-1 和图 76-2 概述并强调了肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system，RAS)和肾上腺素能神经系统(adrenergic nervous system，ANS)在促进细胞丢失，生长和重构，以及基因表达改变中的要点和核心作用。

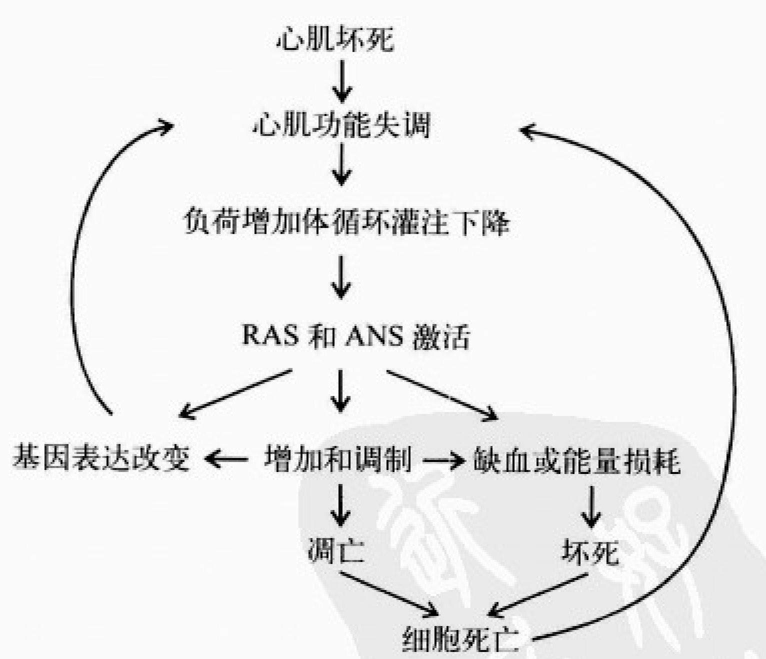


图 76-1　神经体液激活和由于细胞凋亡和坏死以及基因表达改变所致的心脏肌细胞丢失之间的关系

细胞丧失和基因表达的改变导致更严重的心肌功能不全，并形成恶性循环。RAS. 肾素-血管紧张素系统；ANS. 肾上腺素能神经系统

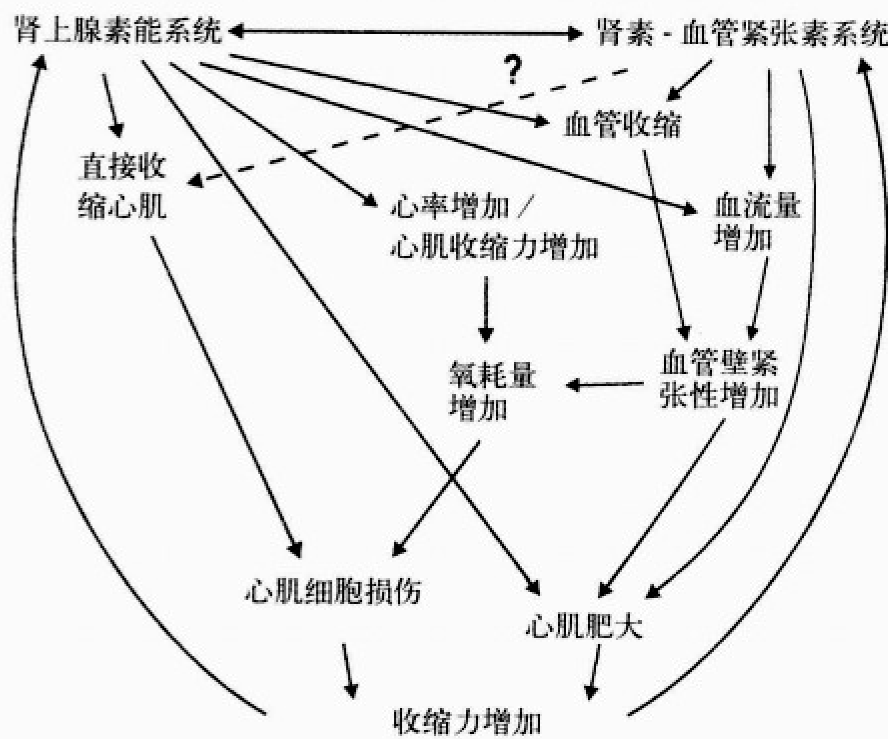


图 76-2 心力衰竭的代偿机制的激活可以维持功能减退的心脏
浅色区域代表稳定泵功能的生理机制

5. 收缩调节基因表达改变和肌节装配变化导致的心肌功能不全和重构　基因表达大致可以界定为充分表达了正常运转或蛋白质或基因产物，而狭义的（通常所指的），为转录基因的充足稳态。使用上述任一种定义，如前面已探讨过的，已证实在心力衰竭患者的心脏内存在着大量正常基因的表达异常，野生型基因，举例详见表 76-2。为了描述进行性心肌功能不全和重构的特性，应将他们再细分为两个大类，见表 76-3。第一类包括有助于固有功能的机制，或基础或静息状态下影响心脏收缩和舒张功能的机制。固有功能是指无外源性因素（例如，神经递质或激素）影响情况下心肌的收缩和舒张。第二大类为被调控功能，包含心脏对其功能显著增强或减退时（2～10 倍）明显的反应机制，以及对于不同的生理学或物质刺激快速反应的机制。其他关键的器官例如脑、肾脏、肝脏均无此种特性。被调控功能是指由内源性生物活性化合物诱发心肌收缩或舒张功能的增强或抑制，这些化合物包括神经递质、细胞因子、自分泌/旁分泌物质和激素。

表 76-3 心肌功能的大体分类

固有机制 （心肌功能不受神经或体液调节的影响）	调节机制 （心肌功能可受外源性因素包括神经递质，细胞因子，或激素的刺激或抑制）
· 收缩蛋白 · E-C 偶联机制 · R-G-腺苷酸环化酶旁路 · 生物能量学 · 细胞支架 · 肌小节和细胞重构	· R-G-腺苷酸环化酶旁路 · R-G 磷脂酶旁路

在功能衰竭的人心脏内，基因表达的改变可能是两种心功能类型的原因，详见表 76-2。固有功能异常包括导致长度-张力关系改变，力-频率反应异常，和(或)异常细胞和心腔重构信号的因素。在长度-张力和力-频率反应异常的情况下，常存在个别心肌细胞收缩功能的异常。如表 76-3 所示，这些异常可能存在于收缩蛋白或其调控成分中，机制涉及兴奋-收缩偶联，或细胞骨架。但是，在这些引起固有功能改变的可能性的问题中，对于人类心力衰竭研究中最普遍的 IDC 的特异性异常表现都尚无达成共识。有关细胞重构，在人类心室和动物模型中，串连肌节的装配导致肌细胞明显延长但直径并无变化，此种改变有利于在心腔水平的重构。此种重构由于参与室壁应力的增加使心腔和肌细胞的能量不足，是心肌氧耗的主要决定因素。心肌能量产生不足，特别伴主要细胞离子外流机制或肌球蛋白 ATP 酶循环，进而导致心肌收缩功能不全。因此，肥厚过程本身即可导致收缩蛋白基因表达质的改变(诱导产生"胎儿"基因序列)引起收缩功能的减退。另一方面，心脏肌细胞的收缩功能不全可能促进重构过程，因为改善固有心肌功能的药物治疗可以逆转重构。因此收缩功能不全和细胞水平的重构与决定心肌衰竭自然病程的进行性收缩功能不全和心腔扩大密切相关。上述概念的总结见图 76-3。

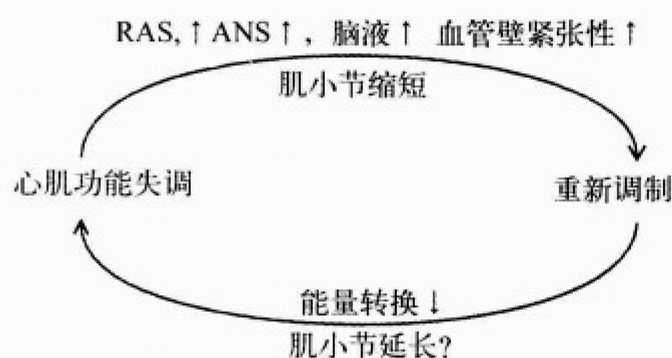


图 76-3　进行性心肌功能障碍与重塑间的关系

RAS. 肾素血管紧张素系统；ANS. 肾上腺素神经系统

与固有功能异常相比，有关被调控功能刺激成分的几种特征性异常已有共识。上述改变更多的涉及 β-肾上腺素能信号的转导。由于受体，G 蛋白和腺苷酸环化水平的多重改变，在衰竭的心脏 β-肾上腺素能刺激作用增加心率和心肌收缩力的能力明显减弱。这就产生了被调控功能刺激成分的主要异常。此外，在衰竭的心脏，由于副交感神经的驱使也可使被调控功能的抑制成分发生异常。

在心肌功能的主要两个亚类中明显的存在重叠。最近的数据显示，即使无肾上腺素能刺激，β-肾上腺素能受体也具备内源性活性。也就是说，没有促效药时仍处于活性状态的一小部分受体可以维持固有的心肌功能。人类 β_2-肾上腺素能受体的过度表达可显著增加固有心肌的功能，因为其可提高肌质网对钙的吸收和通过磷蛋白的基因消融而导致的释放。最近人们认识到活性状态，激动剂-空置-肾上腺素受体能调节固有的心肌功能，并据此解释了在表 76-3 中提到的两种分类中"R-G-腺苷酸环化酶"的机制。

6. 由于心肌细胞丧失导致的进行性心肌功能不全和重构　心肌功能不全负性调控的第二大机制是心肌细胞的丧失，其在扩张型心肌病导致心室功能不全的进展中也可能起作用。心肌细胞的丧失可通过毒性机制产生坏死，或通过"程序性细胞死亡"产生细胞凋亡。细胞凋亡可能是由于生长信号的发出和细胞周期失调的联合作用，可见于 IDC 晚期，也可见于 β_1-肾上腺素能受体，$G_{\alpha s}$ 过度表达的转基因鼠和肥厚的模型。但是，信息来源于人们关于多种有效的静脉变力药物应用的极晚期 ICD 或缺血性扩张型心肌病的研究结果；因而，并不清楚程序性凋亡是否在自然病程到达扩张型心肌病之前的重构和(或)心腔收缩功能不全中起重要的作用。

(二)心肌衰竭中"代偿"机制的重要性

如图 76-1 和图 76-2 所描述的，如今有大量的信息支持 ANS 的活性和 RAS 的代偿机制有益于或是心肌衰竭和心力衰竭临床综合征自然病程进展性起作用的原因的观点。其证据包括这些系统的活性与心肌功能不全和心力衰竭临床综合征进展相关，临床试验一致证实抑制这些系统能阻断心肌功能的恶化或改善，同时可以降低死亡率。尽管我们已知 ANS 和 RAS 的慢性活化能促进心力衰竭患者心肌功能不全的进展性质，但是，事实上我们对于这些系统对心肌细胞生物学负性影响仍不知道。被调控功能我们知道的只是

表76-3中所列在这两个大类中的通过ANS和RAS介导的负性心肌影响的相关机制。这就是为什么应用ACE抑制药或β受体阻滞药治疗可改善心肌的被调控功能的原因。β受体阻滞药和ACE抑制药可减缓进行性心肌功能不全和重构的进程;在心肌病患者,β受体阻滞药的长期治疗可改善固有的心肌功能和逆转重构。此外,慢性心力衰竭的死亡率直接与ANS和RAS的活性相关,也与其他神经体液或自分泌/旁分泌系统的活性有关。

无论扩张型心肌病的种类或原因如何,导致其表型的最初的心肌损害常见的病理学特征总结在图76-1。也就是说,产生收缩功能不全的心肌损害将继发于为了暂时稳定泵功能而引发的初始过程。事实上,造成这种稳定的可能机制有限。如图76-2所示,按前后进行排序,它们的活动随由心脏β-肾上腺素能信号发出(在泵功能不全出现后几秒钟内产生)的增加介导心率和收缩力的增加而增加,通过Frank-Starling定律容量扩张可增加每搏量(在泵功能不全发生的数小时内明显),以及为增加收缩成分数量而继发的心肌细胞肥厚(在泵功能不全出现后数天内显著)。如图76-2所示,上述的代偿性调节主要通过RAS和肾上腺素能神经ANS系统的激活完成。但是,尽管短期(数天至数月)的稳定状态可通过上述机制获得,但是最终将有害。临床试验显示,RAS和ANS慢性,持续性活化对进行性心肌功能不全的和重构的促进作用的最好证据是RAS的抑制药(ACEI)和ANS的抑制药(β受体阻滞药)能阻断这两种现象,而且β受体阻滞药还可确切的逆转重构和进行性收缩功能不全。

目前,大量的研究工作着眼于明确RAS和ANS活化产生重构和心肌功能负性影响的精确的病理生理学机制。一些可能性列于图76-1中:它们包括缺血和(或)能量衰竭的加重,坏死导致的细胞死亡,程序性细胞死亡引起的细胞的丢失,通过刺激细胞生长而发生的肥厚和重构的直接促进作用,和心肌细胞基因表达的改变。在图76-1中所示一个关键的特征是重构的过程,在第26章中有详细介绍。最后,所有扩张型心肌病都需历经这一过程,它以心腔进行性扩大,在存活的心肌节段心肌收缩功能不全进行性加重,心室腔逐渐由椭圆形变为圆形。如图76-3所示,心室在能量不足的状态下,可能导致心肌功能不全,继而进一步出现进行性重构。后者的观察数据显示β受体阻滞药能改善在可逆性重构之前出现的收缩功能不全。如同图76-3中所强调的,每个心肌退化过程都可能产生另一个环节,导致心肌功能和临床情况的进行性恶化。

三、扩张型心肌病范畴

引起扩张型心肌病或与之伴发的心脏或全身病变较多且明显不同,详见表76-4。到目前为止,扩张型表型是扩张型心肌病最常见的形式,在相关的专科诊疗中心超过90%。在美国,最常见的扩张型心肌病是缺血性扩张型心肌病,或心肌梗死(MI)后的扩张型心肌病。其他常见的继发性扩张型心肌病是高血压性和瓣膜性扩张型心肌病,两者部分是由于慢性室壁应力增加所致。原发性扩张型心肌病,IDC是另一种相对常见的扩张表型,在下面会讨论。

扩张型心肌病的几种常见类型:

1. 缺血性心肌病

(1)定义/诊断:缺血性心肌病是一种发生于既往存在心肌梗死病史或临床明确存在严重的冠状动脉病变(例如,主要的内膜下动脉狭窄程度≥70%)患者的心肌病,这些患者心肌功能不全和心室扩张的程度单纯应用既往梗死的范围或目前缺血的程度无法解释。换言之,缺血性扩张型心肌病发生于心肌梗死后左心室重构和射血分数下降时。

(2)病理生理特征:前壁心肌梗死的患者中有15%~40%在12~24个月时出现左心室扩张和射血分数下降,相比下壁心肌梗死的患者较少。根据目前有限的数据,进行重塑和发展成为缺血性扩张型心肌病者是代偿机制强的患者,也许是由于这些系统的多态性变异。如上所述,重构的目的是心室为了满足搏出量增加而作出的反应,然而最终长期将导致恶性后果。

(3)预后:一些研究证实与"非缺血性"扩张型心肌病相比,缺血性心肌病患者的预后更差,大概由于缺血性事件的风险增加患上扩张型心肌病的风险。

表 76-4 扩张型心肌病的类型

缺血性损害(缺血性心肌病)
瓣膜病变(二尖瓣反流,主动脉瓣反流,主动脉瓣狭窄);(瓣膜性心肌病)
慢性高血压(高血压性心肌病)
心动过速(室上性,室性,房扑)
家族性(常染色体显性,常染色体隐性,X-连锁)
特发性
毒性
乙醇
化疗药物(蒽环类抗生素,例如多柔比星和杂氮二环 dauorubicin)
钴
抗反转录病毒药(叠氮脱氧胸苷,双脱氧腺苷,唑西他宾)
吩噻嗪
一氧化碳
锂
铅
可卡因
汞
代谢性疾病
营养缺乏症(维生素 B_1,硒,肉毒碱)
内分泌系统紊乱(甲状腺功能减退症,肢端肥大症,甲状腺功能亢进,库欣病,嗜铬细胞瘤,儿茶酚胺,糖尿病)
电解质紊乱(低钙血症,低磷血症)
传染性疾病
病毒(柯萨奇病毒,细胞巨病毒,HIV)
立克次体
细菌
分枝杆菌
螺旋体
真菌
寄生性(弓形虫病,旋毛虫病,Chagas 病)
全身性疾病
系统性红斑狼疮
青少年型类风湿关节炎
结节性多动脉炎
川崎病
胶原血管病变(硬皮病,红斑狼疮,皮肌炎)
血色沉着症
类肉状瘤病
弹性(纤维)假黄瘤
嗜酸细胞增多症
超敏反应性心肌炎
围/产后功能不全
致心律失常性右心室发育不良或心肌病
婴儿组织细胞样病(infantile histiocytoid)
神经肌肉营养不良
Becker 或 Duchenne 型肌营养不良,X-连锁 cardioskeletal 肌病
Facioscapulohumoral 肌营养不良
Erb 肢带型营养不良
肌强直性营养不良
Friedreich(弗里德赖希)型共济失调
Emery-Dreifuss 肌营养不良
遗传性代谢缺陷
线粒体型心肌病
Keshan 心肌病

(4)治疗：缺血性扩张型心肌病和慢性心力衰竭的治疗详见第25章。总的来说，治疗主要是应用：①在无症状和有症状的患者应用ACEI；②在有症状的患者应用β阻滞药；③在存在容量超负荷的患者应用利尿药；④在进展的患者应用螺内酯；⑤在有症状的患者应用地高辛。最近的资料显示了治疗缺血性心肌病辅助装置的有效性，包括针对无室内传导障碍(IVCDs)患者的置入型心脏复律器/除颤器(ICDs)，以及适用于IVCDs患者的双腔起搏器加ICD。此外，附属治疗还包括在低射血分数的患者为了防治血栓栓塞性并发症而采取的抗凝治疗，对症状性心律失常的胺碘酮治疗，为了防止猝死的发生维持血钾水平在正常高限水平范围(4.3～5.0mmol/L)，保持地高辛浓度≤1.0ng/ml，并定期复查以便于调整治疗方案，以及积极治疗缺血，包括血管重建治疗。

2. 高血压性心肌病

(1)定义/诊断：当心肌收缩功能的降低与室壁应力的增加不成比例时诊断高血压性扩张型心肌病。换句话说，存在高血压危象及心力衰竭的患者除非其发生扩张及收缩功能减退，否则不能诊断。除了可以产生"纯"高血压性心肌病外，高血压还是各种原因心力衰竭的一个主要危险因素。在WHO/ISFC的分类中，"高血压性心脏病"可见于"扩张型""限制型"，或"未分类"的类别中。

(2)病理生理学特征：在扩张型心肌病的高血压患者，最重要的病理生理学改变是收缩期室壁应力的持续性增加。有意思的是，左心室和右心室均存在收缩期压力-超负荷，但表形表达各异，包括扩张、不伴室壁增厚的收缩功能不全，伴或不伴收缩功能不全的向心性肥厚，以及不伴向心性肥厚的收缩功能不全。高血压性心肌病的另一个病理生理因素是神经体液机制。

(3)预后：其预后有赖于是否存在其他并发疾病(例如糖尿病，冠心病)以及后负荷控制的情况。与其他类型的心肌病相比，无并发疾病且后负荷得到控制的高血压性心肌病预后比大多数其他类型的扩张型心肌病都好。

(4)治疗：除了针对缺血性扩张型心肌病的治疗外，必须严格控制后负荷。这包括单纯的抗高血压的血管扩张药，例如氨氯地平或心力衰竭标准化治疗中的α阻滞药。

3. 瓣膜性心肌病　定义/诊断：瓣膜性心肌病发生于存在瓣膜异常，且心肌收缩功能减低与室壁应力增加不成比例时。最常见于左心的反流性病变(二尖瓣反流和主动脉瓣反流)，较少见于主动脉瓣狭窄，从未见于单纯二尖瓣狭窄。

(1)病理生理学特征：瓣膜性心肌病的典型表型与不同类型的室壁应力增加有关。离心性肥厚的模式源于舒张期室壁应力的增加。因此，长期、稳定的二尖瓣反流最常导致代偿性离心性肥厚，可进展为扩张型心力衰竭表型。主动脉瓣反流是一个特别不好耐受的血流动力学损伤，因为血流的增加，无论是收缩期或舒张期的室壁应力都增加，当发生失代偿，心室容量将增加室壁增厚或不增厚。主动脉瓣狭窄典型情况下可导致代偿性向心性肥厚，一旦发生失代偿，与高血压性心脏病一样可出现各种临床表型。令人困扰但又十分常见的现象是在二尖瓣有时主动脉瓣病变，术前仅存在轻度的左心室功能不全的患者，而在外科手术后出现扩张型心肌病。这些病例可能是由于开胸手术和(或)潜在的功能不全双重作用导致的心肌损害所致。

(2)预后：瓣膜性心肌病的预后多变，有赖于并发病变的数量以及瓣膜异常的性质和程度，最重要的是外科纠正性治疗时心肌病的严重程度(见下)。总的来说，重度的心肌功能减退在外科主动脉瓣反流或二尖瓣反流的修补术后无明显改善，但是预后可能由于血流动力学损害的清除而改善。在重度二尖瓣反流，左心室射血分数低于25%的患者，不适用于做二尖瓣瓣膜置换术，因为手术期/围手术期的死亡率高。在另一方面，左心室收缩功能受损的严重程度并不影响重度主动脉瓣狭窄患者的瓣膜置换手术的实施，因为随着血流动力学损害的缓解左心室收缩功能也会改善，且预后相对较好。

(3)治疗：一旦确诊心肌病，那么瓣膜性扩张型心肌病的治疗原则就是行外科的瓣膜置换术或瓣膜修补术。对于重度主动脉瓣狭窄的重症患者，除了心力衰竭原因外如无合适的外科适应证，也可选择经导管的瓣膜成形术。在左心室功能严重损害的主动脉瓣关闭不全或二尖瓣反流的患者，药物治疗可能是惟一的选择。对上述两种病

变的药物治疗首要应采取针对缺血性心肌病和积极的减轻后负荷的治疗，通常选用肼屈嗪/硝酸酯类 而不是ACEI。钙通道拮抗药氨氯地平也可减轻后负荷，尤其适用于主动脉瓣关闭不全，因为有研究显示钙通道拮抗药治疗可改善患者的存活率。

4. 特发性扩张型心肌病，包括家族遗传型

(1)定义/诊断：特发性扩张型心肌病(IDC)是通过除外明显的冠心病，瓣膜异常和其他病因后诊断的。IDC是心力衰竭相对常见的病因，估计流行率为0.04%；发病率从0.005%～0.006%。无可置疑的是，IDC确切的发病率更高，因为很多患者在出现显著的心室功能不全前并无临床症状。IDC的发病率随年龄增加，且在男性多发。如下所述，组织学特点为特异性的心肌细胞肥厚和不同量的间质纤维化增加。尽管较难诊断，但是当某些具有高血压或过量乙醇摄入病史的患者出现明显的IDC表现时应高度怀疑。在这些病例，对于酒精性的，只有当男性患者乙醇的摄入量超过80g/d以及女性患者超过40g/d并持续5年以上者，才可考虑诊断酒精性心肌病；对于高血压性的，只有当未控制的血压维持在较高水平(>160/100mmHg)并持续(数年)时才可考虑高血压性心肌病的诊断。所有无法解释的扩张型心肌病患者均需完善TSH水平的检查以除外甲状腺功能低下或亢进症，伴有舒张功能不全的患者需要除外浸润性病变。如下所述，最好进行心内膜活检以明确诊断。

(2)病理生理学特征：IDC病例中35%～50%是家族性的，故其一级亲属需严密进行筛查。表型分析显示具有广泛的基因异质性的临床和病理学形式。据报道，最近基因定位的几个染色体已被定位，详见表76-2，几个基因已被确定。家族性患者中绝大多数表现为常染色体显性遗传，表型具有低的和年龄相关的外显率(患病的携带者的比例)。估计22岁以下的基因携带者中只有20%呈现疾病表型。

分子基因学研究证实家族性扩张型心肌病可能是由于累及多个心肌功能的基因突变所致：肌节，细胞骨架，信号旁路。肌营养不良蛋白，δ-肌糖蛋白，肌间线蛋白，metavinculin(细胞骨架蛋白的肌动蛋白结合蛋白的心脏异构体)，和核纤层蛋白是所有的可以导致家族性IDC的细胞骨架蛋白。肌苷激酶水平的改变提示存在亚临床的骨骼肌病变。在这些患者，X-连锁遗传提示肌营养不良蛋白基因突变，而常染色体显性传递以及传导缺陷和心律失常的存在提核纤层蛋白薄层A/C基因突变。在laminopathy，受影响的亲属的表型各异，从纯IDC到轻度Emery-Dreifuss样或肢-带样肌营养不良。骨骼肌和心内膜活检在X-连锁扩张型心肌病具有诊断价值，可通过免疫细胞化学方法显示肌营养不良蛋白表达的异常。最后，编码肌营养不良蛋白复合物相关蛋白的肌糖蛋白基因突变可导致常染色体隐性遗传的扩张型心肌病。

但是，在以前仅见于动物模型，现在很显然肌节蛋白(例如心脏α-肌动蛋白，连接蛋白，肌球蛋白结合蛋白C，心脏β-肌球蛋白重链和心脏肌钙蛋白T)的异常也可产生扩张型表型。最后，最近发现的受磷蛋白基因突变能形成家族性扩张型心肌病，从而证实了动物实验的假说，即存在其他机制，例如信号转导和钙调节障碍的改变。

在儿童，X-连锁的家族性IDC提示G4.5或Tafazzin基因的突变，尤其是如果伴有某些其他症候(例如心内膜纤维弹性增生症，中性粒细胞减少症，身材矮小或骨骼肌异常)。Tafazzin的功能仍未知。在线粒体DNA(mtDNA)突变时，心肌功能不全常伴有多器官受累(脑病、乳酸酸中毒、骨骼肌异常、视网膜色素变性等)。在成人mtDNA突变是否能导致孤立的IDC表型仍未知。

尽管还不完整，但IDC基因学的新知识仍有重要的临床意义。家族性发生的频率证实了在IDC患者进行家庭筛查的必要性，可包括基因咨询，早期探查疾病和对受累的亲属早期干预治疗。表型的复杂性需要我们进行精确的骨骼肌检查，以根据家族性心肌病的特异类型直接作出诊断。家族调查需要凭借更为敏感的诊断技术，能发现作为首发表现的较轻的心脏异常。以上包括无明显收缩功能不全的初发心脏扩大，心律失常，节段性室壁运动减低和其他异常表现。最后，引发IDC基因的系统性筛查可以明确那些更普遍和对恶性临床后果有预测性的基因和突变，以便于在临床上这些基因的携带者能被检出。在传导延迟的患者常存在核纤层蛋白A/C基因突变，而且这

些患者有高的死亡率和发病率。

尸检中IDC主要的形态学特征是心腔的扩张。一个心室(通常为左心室)更易于扩张。IDC患者心脏的重量增加,平均心脏重量女性为551g,男性为632g。尽管在IDC患者出现肌肉体积和肌细胞容量增加,但是左心室室壁厚度常由于显著的心室腔扩张而不增厚。在双侧心室均可见肉眼可见的瘢痕,且多数的瘢痕较小,有一些可能较大并呈透壁性。瘢痕环可见于无明显心包脏层冠状动脉狭窄的患者。大多数情况下,纤维化的程度并不足以引起心脏收缩或舒张功能的改变。超过50%的IDC患者在尸检时可见心腔内的血栓和壁层心内膜斑块(源于血栓组织)。抗凝治疗对栓子发生率的影响尚未详细研究,但是全身性和肺动脉栓子在有心室血栓或斑块的患者中更常见。

IDC在显微镜下的特征性表现为显著的肌细胞肥厚,较大、异形的核(图76-4),间质纤维化增加,肌细胞萎缩和肌丝丢失。在孤立的心脏肌细胞内,主要细胞表型的改变是细胞长度明显增加不伴随直径的增加。就像前面所提到的,细胞的增长或重构促进了IDC和其他心肌病特有的心腔重构/扩张。IDC的这些形态学改变无特异性,也常见于继发性心肌病,例如缺血性扩张型心肌病的非梗死区。而且,IDC的形态学改变与病变的严重程度无关。IDC可表现为超微结构异常例如线粒体改变,T-小管扩张和细胞内脂质滴,但在其他心脏病也可见到。还可能出现间质实质化和血管周围的小淋巴细胞局灶性渗出。IDC病理检查时可见淋巴细胞渗出,不伴邻近的肌细胞损伤,相比在心肌炎时可观察到邻近心肌细胞坏死。IDC还常呈现纤维化,可从细微的肌周分布到粗糙瘢痕形成,当存在慢性缺血时不能鉴别二者。但是,在IDC时小的肌壁间动脉和毛细血管结构正常。

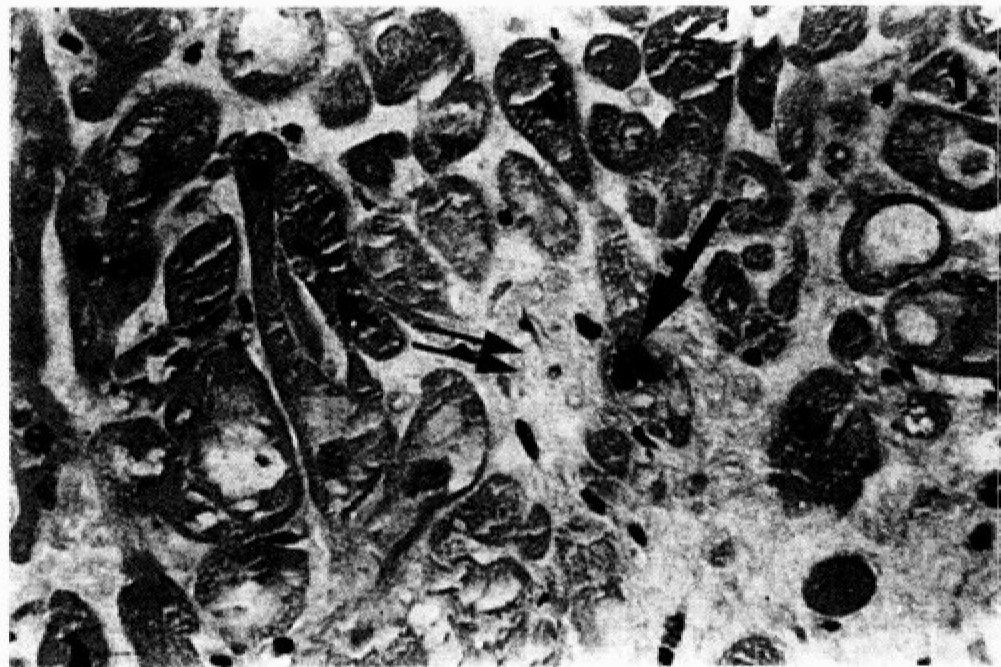


图76-4 IDC患者的右心室心内膜活检

细胞核增大(大箭头所示)和间质纤维化增加

IDC存在大量的免疫调节异常,包括对于肌细胞变化的体液和细胞自身免疫反应,自然杀伤细胞活性减低和细胞活动抑制因子的异常。这些异常提示免疫缺陷可能是IDC的发展过程中的重要病源性因子。但是这些发现并不是IDC患者的普遍现象,一些异常也可以见于心脏肌肉病变的其他类型。例如,心脏选择性M7抗线粒体抗体的增加可见于IDC和肥厚型心肌病,但不见于冠心病引发的心力衰竭。可在IDC和其他心肌病变检查到的一些抗体可能无致病性 relebance,但是可继发于原发性退变过程。存在于IDC的某些抗体有重要的功能关联。例如,抗-β1-肾上腺素能受体,能调节β-肾上腺素能受体的活性和导致对功能衰竭心脏有害的信号转导的慢

性增加。从抗体到线粒体内膜 ADP/ATP 载体扰乱能量代谢是另一个潜在的致病性自身免疫机制；这些抗体可见于一些特发性扩张型心肌病的个体，并可使新陈代谢和心肌功能受损。

目前 IDC 的研究热点是组织相容性位点抗原（HLAs），已知这些抗原与免疫调节功能有关，而且发现一些自身免疫性疾病呈现 HLA 抗原关联阳性。HLA 的关联性也明确见于 IDC：与对照组相比，HLA-B27，HLA-A2，HLA-DR4 和 HLA-DQ4 的发生频率增加，而 HLA-DRw6 发生频率降低。HLA region 基因的异常可潜在的改变免疫反应，因而增加对传染性因子所致的疾病易感性，例如肠病毒。因此，伴特异性 HLAs 的 IDC 可能存在免疫学的致病性。但是，这些特异性 HLAs 也存在于不到 50%的 IDC 患者，这些抗原的异质性不指向推断疾病相关基因的独特位点。因此，自身免疫假说是一个解释某些 IDC 病例病因学的很有吸引力的学说，但仍未证实。

在动物模型中的病毒性心肌炎和人类的活检证实的心肌炎消除后也可形成与 IDC 相类似的临床和病理综合征。值得思索的是某些个体亚临床型心肌炎也可导致 IDC。理论上，心肌炎的发作可以启动一系列造成心肌损伤的最终导致 IDC 形成的自身免疫反应。此假说认为 IDC 中存在免疫调节和各种抗心肌抗体的异常。但是，通常不可能在 IDC 患者的心肌中分离出感染性病毒或证实病毒抗原的存在。IDC 患者心脏活检标本中可发现肠病毒核糖核酸（RNA）序列，但发生频率变异较大（0%～30%）。进而，IDC 中通常见不到活动性心肌炎症，在对照试验中，应用皮质类固醇治疗的 IDC 患者无明显的临床改善。较多近期体外和体内的试验结果显示，肠病毒蛋白酶 2A 能在心脏肌细胞内裂解肌营养不良蛋白和破坏细胞骨架，在病毒感染和疾病的基因模型之间提供潜在的链接。因此，除了肠病毒外人类病毒的分析提示腺病毒，疱疹病毒和细胞巨病毒也能导致心肌炎和 IDC，尤其在儿童和年轻人。须进一步调查了解这些研究结果的意义，尤其是在成年人中。

在第 26 章中也曾讨论过，右心室或左心室的心内膜活检是一种诊断可产生扩张型表型的特发性心肌病变（例如心肌炎和渗透性心肌病）有价值的辅助诊断。由于这些其他几个可能有具体的治疗心肌扩张和（或）预后与 IDC 的不同，心内膜活检可以证实存在扩张型心肌病的个体。在将来，活检可能更频繁的用于确定导致基因或蛋白表达异常的遗传性疾病，例如现在能诊断 Becker-Duchenne 心肌病。对活检物质进行特殊染色，电子显微镜或分子分析十分必要，心内膜活检是特发性心肌病/心力衰竭中心最佳的确诊方法。

（3）预后：几个有关 IDC 自然病史的研究已经完成。预后通常较缺血性心肌病好；比常规 ACEI 治疗前更早的应用 ACEI，5 年的存活率接近 50%。在此种情况下 ACEI，β-肾上腺素能阻滞药和心脏移植手术都是有效的治疗，由此 IDC 的预后得到了实质性的改善。

（4）治疗：除了再血管化外，IDC 的治疗与前面所介绍的缺血性心肌病的方案基本相同。血栓栓塞性并发症的危险性高于缺血性心肌病，从而抗凝治疗的尺度放宽。与缺血性心肌病相比，β 肾上腺素能受体阻滞药对左心室功能的改善程度更高，既可能因为肾上腺素能的活化程度更高，也可能是由于 IDC 伴有更多的存活心肌。将近 10%应用 β 肾上腺素能阻滞药的 IDC 患者的心肌功能正常化，这种治疗的方案应当应用到所有考虑心脏移植手术前无禁忌证的 IDC 患者。

四、几种特殊的有独特治疗方法的扩张型心肌病

（一）蒽环霉素心肌病

1. 定义/诊断　临床常用且疗效好的抗生素类的抗癌药物如多柔比星和柔红霉素可产生剂量相关性心肌病，使其临床使用受到限制。在 WHO/ISFC 的分类中，蒽环霉素心肌病最可能见于“扩张型心肌病”一类中，但是由于起始阶段心腔扩张的程度最小（见下），所以也可能被分入“未分类的心肌病”一类中。由这些药物引发的心肌病需依赖于药物的总累积剂量；对于临床更为广泛应用的复合多柔比星（羟基柔毛霉素，多柔比星），在无潜在心脏疾病或其他危险因素的患者如药物的总累积剂量超过 450 mg/m^2 时，则由于心肌病所致心力衰竭的发生率显著增加。既往涉及心脏的纵隔放疗是致蒽环霉素心肌病强有力的危险因素，而且如果化疗后继续给予放射治疗，危险

性也较明显。对于已存在危险因素的患者，蒽环霉素心肌病在总累积剂量低于450mg/m²时也可发生。

尽管蒽环霉素心肌病是临床诊断，但是确诊仍需依赖呈现特征性蒽环霉素影响的心肌细胞实质数量而证实。组织标本最好进行心内膜活检，应用薄层电子显微镜对标本进行分析，应用光镜进行更确切的蒽环霉素影响的分辨。

2. 病理生理学特征　在无组织学诊断的情况下，蒽环霉素心肌病可对多柔比星的总累积剂量或另外的蒽环霉素当量的总量至少达350 mg/m²的患者，通过排除其他原因所致的心肌病进行临床诊断。如图76-5所致，蒽环霉素心肌病的心脏肌细胞病灶内包括对细胞失控的细胞空泡形成过程，当标本细胞总数中16%～25%的细胞中呈现此种形态时提示存在心肌功能不全。

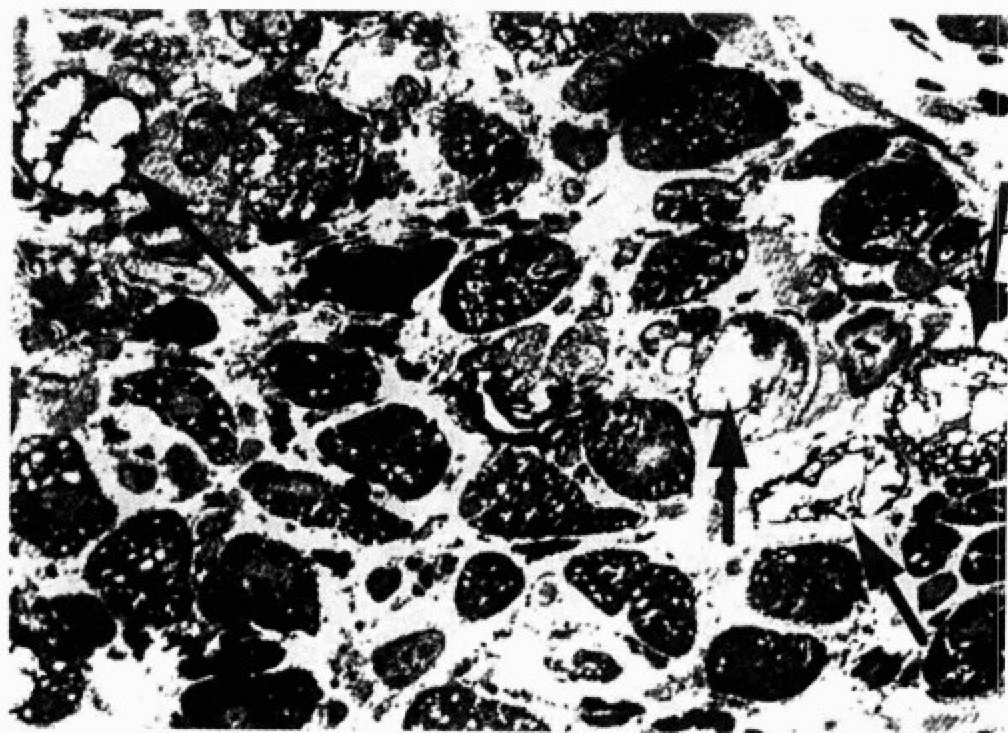


图76-5　多柔比星心肌病患者心内膜活检可见心脏肌细胞空泡形成，符合Billingham分类3级

蒽环霉素心肌病具有鉴别意义的临床特点均与其病理生理学有关。这些特点包括无相对的肥厚和扩张，心率较活动性心力衰竭快(110～130/min)。造成上述改变的原因在于临床症状发生相对急(需要时间进行重构)，蒽环霉素可抑制收缩蛋白的合成，因此使得进行代偿性扩张和重构的蛋白数量减少。在这种情况下，惟一可以稳定心排血量的方法就是增加心率，从而通过更高的舒张末期容积以阻止搏出量增加。由高于预期的高肾上腺素水平使心率增快；因而患者可能异常的依赖于肾上腺素的支持。

3. 预后　蒽环霉素心肌病的预后差，而且受到诸多因素的影响，包括年龄、患者化疗前的心功能状况以及与最后使用的药物剂量相关的时间。最后一次用药以后(数月)或更后(数年)的患者发生蒽环霉素心肌病的预后较好，因为蒽环霉素的心肌影响至少需60d才能充分显现。也就是说，在最后一次用药后几天内出现心力衰竭的患者存在其他导致心肌病的因素，因为最后的1～2次用药产生他们所致的形态学效应至少在1～2个月后。

4. 治疗/干预　蒽环霉素心肌病的患者应积极给予传统的心力衰竭治疗，因为仍存在一定程度的可逆性。传统的治疗包括ACEI，地高辛和利尿药。β受体阻滞药对于一部分患者也有效，但是由于它的高肾上腺素能驱动力可能很难处理。此外，增高的肾上腺素能机制可产生同等数量的心肌副作用，而它的潜在的益处甚至高于其他类型的心肌病。在严重的难治病例中，如果肿瘤完全去除和不再复发(至70%治愈的可能)的患者可行心脏移植手术。

也有一些措施显示在不影响化疗反应率的前

提下，使得药物具有更低的致蒽环霉素心肌病的风险。这些措施包括应用心内膜活检，采用运动评价风险的右心导管检查，最终能去除临床心肌病和对非易感患者能耐受更大剂量的蒽环霉素；在或不在运动情况下应用连续放射性核素动脉造影可作为一种监测手段，可能有一定的帮助，低敏感性可降低化疗药物的总剂量，对于某些患者能安全使用；每周低剂量给药或48～72h输注，而不是每3～4周给药1次；采用脂质体形式；或联合应用另一种药物以减低其毒性作用。不幸的是，上述措施均不能完全避免导致临床心肌病的风险。

（二）产后性心肌病

1. *定义/诊断*　产后或围生期心肌病被定义为在妊娠期最后3个月或产后6个月内表现为收缩功能不全和临床心力衰竭的心肌病。妊娠肯定能够产生血流动力学负荷，但是令人费解的是产后性心肌病并不常见。

2. *病理生理学特征*　产后性心肌病最可能归入WHO/ISFC分类中的“扩张型”，但是由于来不及形成扩张和重构故偶尔也归入“未分类”中。产后性心肌病可能是不同种类的一群疾病，包括除妊娠外的对于各种潜在的心肌病变（如高血压性心脏病、家族性或特发性扩张型心肌病和心肌炎）产生的血流动力学负荷。

3. *预后*　产后心肌病的预后较各种其他原因所致的扩张型心肌病为好。接近半数的产后性心肌病的患者可以完全恢复，其余的绝大多数也可得到改善。即使心肌功能完全恢复，产后性心肌病的患者也不可再妊娠。

4. *治疗*　对于产后性心肌病与特发性扩张型心肌病一样均应积极给予治疗。对于无改善且严重危及生命安全的患者可能需要行心脏移植手术。

（三）淀粉样变性心肌病

1. *定义/诊断*　详见第49章，淀粉样变性病包括以细胞外蛋白以独特的β-折叠构造沉积和电子显微镜可见长为8～14nm的非束状纤维随机排列为特征的一组疾病。累及心脏的淀粉样变性病并不罕见，尸检中，它在所有非缺血性心肌病中的发生率高达10%。

淀粉样变性心肌病可见于WHO/ISFC分类中的“限制型”、“扩张型”或“未分类的”。淀粉样变性心肌病最常见表现为伴传导系统异常的限制型心肌病。在系统性淀粉样变性病（继发性或原发性）的情况下，超声心动图上室壁厚度增加以及心电图上的低电压更加提示心脏受累。在原发性系统性淀粉样变性病，接近80%患者的尿或血清中可以检测到单克隆免疫球蛋白峰值。淀粉样变性心肌病的确诊须借助组织学检查，理想的是活体的心内膜活检。在系统性的类型中，对无法解释的心肌病变的患者，可通过伴有的任何异常组织如直肠、皮肤或舌的活检进行组织学诊断。详见图76-6，淀粉样变性的特征性病理标志是细胞在电子显微镜上有特征性periorficity表现的纤维蛋白的沉积。尽管刚果红染色能确诊绝大多数病例，但是电子显微镜仍是对于可疑淀粉样变性时更为敏感和特异的应常规使用的方法。最近的一项有关左室后壁心动周期依赖的心肌背向散射积分（CV-IB）的差异性研究显示，它是对心脏淀粉样变性的患者强有力的预测心源性死亡和全因性死亡的指标。

2. *病理生理学特征*　尽管在不同类型的淀粉样变性病中，淀粉样变性蛋白的来源和化学性质不同，但是组织/器官病理生理学相同，例如由于不溶性和不能被蛋白溶解酶吸收的β-折叠微纤维无情的沉积造成心脏的缓慢破坏。最近研究发现，心脏淀粉样变性中可以探查到转甲状腺蛋白基因和apo脂蛋白A1基因的突变。

3. *预后*　各种类型淀粉样变性病的预后均差，淀粉样变性心肌病的绝大多数患者在确诊后2年内死亡。但是，进行淀粉样变性病亚型的分类十分必要，因为本病的某些类型是可以治愈的，而另外的类型病变进展缓慢。

4. *治疗*　淀粉样变性心肌病无确定的治疗方案。通常是经验性治疗，包括必要时应用利尿药，出现缓慢性心律失常时进行起搏器治疗，以及在任何渗出性心肌病时避免应用地高辛。有限的证据显示，直接针对异常β-淋巴细胞所致淀粉样变性分泌的化疗对一部分患者有效。即使在原发性限局性淀粉样变性心肌病的患者，也应避免行心脏移植手术，因为在心脏或其他器官的病变均将复发。例外的情况见于家族遗传型的淀粉样变性病，此类型存在转甲状腺蛋白或前白蛋白异常，

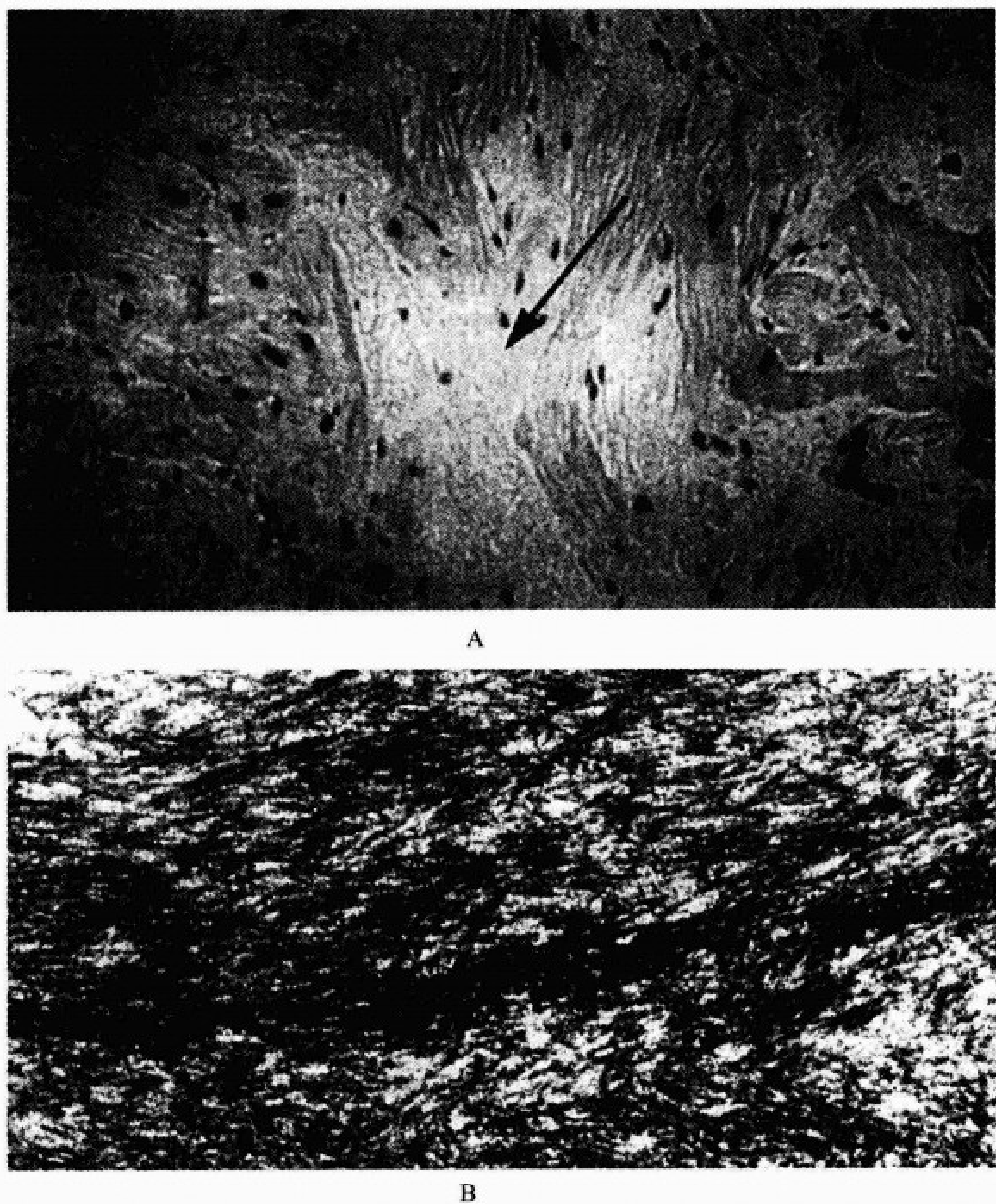


图 76-6　右心室间质淀粉样变性

A. 右心室活检证实间质淀粉样变性沉积(H&E 染色，×100)；B. 同一活检标本的电子显微镜显示 8～14nm，束状，随机排列的淀粉样变性的原纤维

variant 肝脏合成。在此种情况下可考虑行肝脏和心脏的联合移植手术。

(四)酒精性心肌病

1. 定义/诊断　当除外了其他原因引起的扩张型心肌病且存在严重和持续性乙醇摄入史时可诊断为酒精性心肌病。对于乙醇摄入量的要求是每天摄入乙醇的总量男性为 80g，女性为 40g，并持续数年。但是，对于一些易感的患者引发心肌病所需的乙醇摄入量可能低于此标准。酒精性心肌病无特异的病理学组织特征，也不易与 IDC 相鉴别。除病史外，IDC 和酒精性心肌病间惟一有鉴别诊断意义的征象就是后者存在相对高的心排血量。

2. 病理生理学特征　酒精性心肌病的病理生理学表现与乙醇的毒性效应相关。加之，在某些患者存在例如维生素 B_1 的营养成分缺乏症。遗传学因素也可能使对酒精性心肌病存在易患性，如血管紧张素转换酶(ACE)DD 的多态现象。

3. 预后　酒精性心肌病的预后与心肌功能受损的程度和戒酒时间的长短，以及对彻底依赖

的患者给予维生素 B_1 治疗有关。有证据显示，酒精性心肌病患者的预后稍好于 IDC 患者。

4. *治疗*　酒精性心肌病的治疗除了需严格戒酒外与 IDC 无异。很显然，由于此病的患者存在很高的再饮酒率，所以不是心脏移植手术很好的适应证人群。

(五)Chagas 心肌病

1. *定义/诊断*　作为心肌炎病因之一的 Chagas 病的相关内容详见第 79 章。此外，在美国的南部和中部 Chagas 病是非缺血性心肌病最常见的病因，大约有超过 1 000 万人受累。它是由寄生虫感染所致，利什曼原虫或原生动物中原虫枯氏锥虫的组织形式。尽管带菌者(锥鼻虫或毒昆虫)只在西南部被发现，但 Chagas 病可以通过血液进行传播；结果可能在当地变得相对更为严重。自然病程包括最常累及儿童的初期的心肌炎，伴随恢复后的急性心肌感染，而在某些患者在 10～30 年后还可发展成为扩张型心肌病。

Chagas 心肌病的诊断有赖于临床(病史、左心室功能和心电图)标准和血清检查枯氏锥虫阳性。心电图异常包括束支或分支阻滞(实际上，Rosenbaum 等首先描述的是半支阻滞，在 Chagas 受累的心脏可识别的病变是离散的病灶)，左心室肥厚和Ⅰ度或Ⅱ度房室(AV)传导阻滞。最近，研究显示多普勒组织成像较传统多普勒超声心动图而言是一项在研究 Chagas 病舒张功能方面更为敏感的技术。慢性 Chagas'病的组织病灶中存在单核细胞的渗出，纤维化和如图 76-7 所示的心肌纤维内枯氏锥虫形式的利什曼原虫病灶。左心室功能异常最初阶段也可表现为节段性异常，包括心尖部室壁瘤形成；而后，发展为左心室整体功能异常。

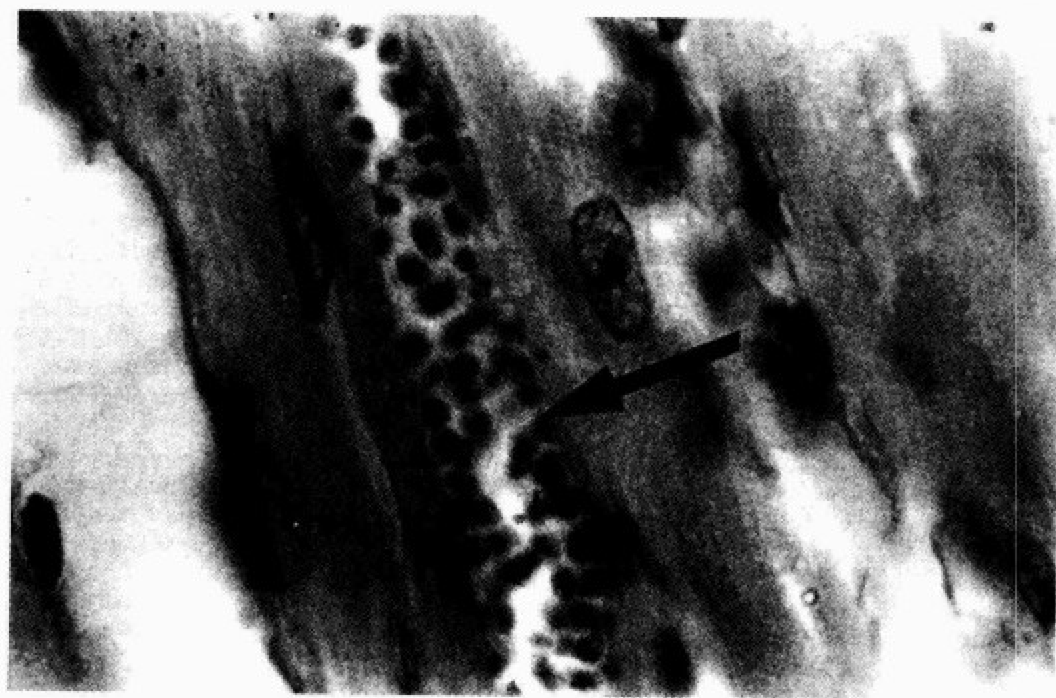


图 76-7　心脏肌细胞肿胀胞质中的利什曼原虫中的枯氏锥虫
(Chagas 心肌病).(H&E 染色，×250).(Dr. Elmer Koneman)

2. *病理生理学特征*　Chagas 心肌病的病理生理学基础尚不明确，但是有人认为可能是免疫源性，因此已制备出针对包括心脏肌细胞肌球蛋白抗原和枯氏锥虫交叉反应的抗体。

3. *预后*　Chagas 心肌病的预后较扩张型心肌病好，但与 IDC 相近；伴心力衰竭的 Chagas 心肌病 5 年的存活率大约为 50%。与 IDC 相比，更多的患者是死于心律失常机制。但是，对于 IDC 和大多数其他扩张型心肌病而言，死亡的危险性直接取决于心室功能不全的程度和运动耐量。

4. *治疗*　Chagas 心肌病并无确切的治疗方案；非特异性治疗包括对心脏传导阻滞的患者置入起搏器，心力衰竭的患者参照 IDC 的相关治疗。最近，枯氏锥虫感染鼠模型的结果显示异搏定能削减心肌损伤的程度。而且，胺碘酮在治疗 Chagas 心肌病相关的心律失常方面也十分有效。心脏移植手术的效果仍不很确定，但是特别是当患者同时服用杀锥虫药时虽然需冒一定的风险仍



可行。

五、总　　结

扩张型心肌病十分重要，因为其是引起心力衰竭最常见的病因，而且是美国成人中单病种费用最高的医疗问题。总得来说，心肌病是一组不同性质疾病，但是它们均被分入新修版的WHO/ISFC分类系统中，此系统尽管不完善但对于术语的标准化和系统检查以及临床诊断和治疗仍有很大的价值。在此分类系统中，原发性和继发性扩张型心肌病构成最大、最重要的群体。目前不同类型扩张型心肌病的诊断和治疗稍有不同，但是在绝大多数病例中药物治疗的原则基本相同。

遗传学原因和扩张型心肌病自然病史的影响是这一领域中的前沿问题，它们的澄清必将带来新的治疗和诊断方法。在不久的将来，分子遗传学检查将常规应用于诊断某些单基因缺陷所致的心肌病。随着我们对多形性基因变异对自然病程和特异性治疗选择影响的了解，遗传学检查将会用于绝大多数心肌病患者的诊断和治疗决策。

参考文献(略)

见本书所附光盘



第 77 章　肥厚型心肌病

Rick A. Nishimura/Steven R. Ommen/A. Jamil Tajik

（朱天刚　译　孙静平　校）

一、历史回顾 / 1801
二、病因学 / 1801
三、病理学 / 1802
四、病理生理学 / 1803
(一)舒张功能不全 / 1803
(二)左心室流出道压力阶差 / 1803
(三)心肌缺血 / 1804
(四)自主功能不全 / 1805
(五)二尖瓣反流 / 1805
五、临床表现 / 1805
六、体格检查 / 1806
(一)颈动脉脉搏 / 1806
(二)颈静脉脉搏 / 1806
(三)心尖搏动 / 1806
(四)心音 / 1806
(五)杂音 / 1806
七、诊断试验 / 1807
(一)心电图和 Holter 监测 / 1807
(二)X 线胸片 / 1807
(三)超声心动图 / 1807
(四)心脏导管检查 / 1812
(五)负荷试验 / 1814
八、自然病史 / 1814
九、治疗 / 1814
(一)总的治疗指南 / 1818
(二)药物治疗 / 1818
(三)室间隔部分切除术 / 1819
(四)双腔起搏器 / 1819
(五)室间隔消融术 / 1820
(六)非梗阻性心肌病的治疗 / 1822
(七)妊娠 / 1822
(八)猝死的干预 / 1822
十、结论 / 1823

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy,HCM)是一种常染色体显性遗传性心脏肌肉病变,以心室腔变小和伴肌原纤维排列紊乱和显著心肌肥厚为特征。本病可以有或无动力性左心室流出道梗阻。患病率接近 1:500 到 1:1 000 人次。

在过去,心肌肥厚的病因学不清。人们认为病变的基础是多因素所致,例如钙代谢异常,神经管嵴病变或机体对儿茶酚胺刺激的反应异常。但是,在 1989 年,研究者们首先描记出了 14 号染色体上有关肥厚型心肌病的基因突变。而后的研究显示,这个突变可以影响 β-肌球蛋白重链蛋白的编码,此蛋白是心肌细胞内肌小节和收缩装置的重要组成成分。再以后,在肥厚型心肌病患者发现了超过 100 种编码肌小节蛋白的基因的变异。因此,肥厚型心肌病被认为是一种肌小节病变,在受累患者的病理和病理生理的基础发生肌小节结构和(或)功能上的改变。

随后肥厚型心肌病被证实是一种高度异致性的疾病,具有多种不同的病理,病理生理和临床过程。肥厚型心肌病的病理生理学复杂,含有一种或多种相互关联的过程,包括动力性左心室流出

道梗阻、二尖瓣反流、舒张功能不全、心肌缺血和心律失常。一部分患者可伴有重度呼吸困难、心绞痛和晕厥的临床症状，而另一些患者可以终生无任何症状。肥厚型心肌病是年轻人群包括专业运动员中引起心源性猝死最常见的原因。但是，研究中心的观察结果显示肥厚型心肌病患者的整体预后可与年龄和性别匹配的对照组相比。因而，肥厚型心肌病的治疗方法多样，从单纯置入自动除颤器到创造局部心肌梗死。

一、历史回顾

1958年，Teare首次描述了本病的解剖学特点，当时报道了8例青年患者的病理学发现，其中7例患者为猝死。他发现室间隔整体肥厚并心室腔变小。在显微镜下呈现个别肌纤维排列紊乱，从而推断其实质是一种良性肿瘤或错构瘤。在此同时，Sir Russell Brock报道患者功能性主动脉瓣下左心室流出道的梯度可由压力阶差证实。有的患者被诊断为主动脉瓣狭窄并高血压，压力阶差是由于左心室肥厚，而左心室肥厚是继发于过高的后负荷。在20世纪60年代，Braunwald等将其定义为特殊的疾病过程，其中包括非对称性室间隔肥厚、肌原纤维排列紊乱和动力性主动脉瓣下压力阶差形成。本病还被认为是一种原因不明的原发性病变过程。本病与基因的联系提示为常染色体显性遗传方式的家族性疾病。

从最初的描述到现在，本病历经了多种命名。其中包括非对称性室间隔肥厚(asymmetric septal hypertrophy，ASH)，特发性肥厚型主动脉瓣下狭窄，肌性主动脉瓣下狭窄和肥厚型梗阻性心肌病。国际卫生组织应用肥厚型心肌病这一术语描述独特的原发性心肌肥厚过程，可以出现或不出现动力性左心室流出道压力阶差。

M型和二维超声心动图技术的出现为临床提供了无创诊断肥厚型心肌病的工具。M型超声心动图如出现室间隔与左心室后壁室壁厚度比值超过1.3即可诊断ASH。研究发现，M型上二尖瓣收缩期前向运动(Systolic anterior motion，SAM)与动力性左心室流出道梗阻相关。二维超声心动图显示肥厚型心肌病患者心肌肥厚的受累范围可不止室间隔，从而加深了我们对于肥厚型心肌病的完整病理生理学表现的认识。现在认识到，一部分肥厚型心肌病的患者，即使尚无明显的左心室肥厚，仍有发生并发症的危险，例如猝死。

有关肥厚型心肌病患者的最初描述资料源于几个大的转诊研究中心。这些中心均选择的是稍年轻的患者、儿童或青壮年，通常<50岁，由于患者处于高危状态或有严重症状，需高度的专业性治疗而被转诊。在这些研究中，无症状或老年的患者未被充分描述。从三大中心的研究结果显示，本病的死亡率每年高达3%～7%，其中许多患者为猝死。以上的数字从整体上高估了疾病的总体危险性和对患者所造成的影响。最近报告的数据来源于三大研究中心以外，对于患者的选择性小，地域性或社区为基础的研究。这些研究包括许多经超声心动图诊断的无症状的老年患者。而且，肥厚型心肌病的总死亡率与对照组相似。目前一致认为，尽管仍然有一部分经过挑选的患者，突发灾难性事件的危险性较高，但是绝大多数的肥厚型心肌病患者可以有无事件、无症状的一生。

二、病 因 学

肥厚型心肌病的病理和病理生理特征困扰了内科医师数十年，也出现了有关本病病因的多种假设。有人推测肥厚型心肌病的形成是心肌对儿茶酚胺刺激增加的反应。将从肥厚型心肌病患者切除的心肌进行组织化学研究证实，存在交感神经分布增加和肌肉内的高肾上腺素含量。伴有神经嵴病变的肥厚型心肌病，例如嗜铬细胞瘤、多发着色斑病和神经纤维瘤。

如今研究者相信肥厚型心肌病是由于编码心脏肌小节蛋白的至少10个基因中的任一基因突变所致。因此，肥厚型心肌病充分的临床谱可以被认作一个单一的疾病实体和一种原发性肌小节病变。迄今为止，研究显示受累的基因编码为β-肌球蛋白重链、肌球结合蛋白C、心脏肌钙蛋白T、α-原肌球蛋白、肌动蛋白、肌联蛋白和肌球蛋白轻链。已知，这些突变为常染色体显性遗传方式。

在这些基因上已经明确了几种类型的突变，包括删除、插入、缺失和结合处突变。被编码的变异型肽通过整合入肌小节本身影响肌小节收缩单位的功能。不同类型的变异将产生不同的生物物

理学后果。一部分缺陷可以改变肌动-肌球交联桥的构成,而另一些缺陷能影响厚纤维和薄纤维的运动和动力的生成。有假说提出肌小节功能不全可导致"代偿性"心肌肥厚,尽管引起肥厚的精确驱动因素尚不明确。肾素-血管紧张素-醛固酮系统的多形性机制的研究支持在肥厚程度方面调节基因的作用。肥厚型心肌病的表现型表达可能不仅仅是突变所致,还受调节子基因和环境因素的影响。目前证实有大量的基因最终都可影响肥厚型心肌病表型的表达。

多个不同的基因受累以及在每个基因上发生的多重突变都可能促使肥厚型心肌病患者具备不同的临床表现和预后。表型表达的年龄、肥厚的程度和预后均与特异性的基因突变有关(图 77-1)。

在心肌肥厚和心电图异常的患者(例如,WPW 综合征)另一个被发现的基因位于 7 号染色体。此染色体不是肌小节基因编码,而是环磷酸腺苷激活的蛋白激酶 y2 调节亚单位(PRKAG2)的突变,此酶可以调节葡萄糖代谢。有关心肌的组织病理和生物化学研究结果显示心肌细胞增大伴随糖原充满的空泡,提示这些曾经被诊断为肥厚型心肌病的患者,可能患有另一种,与糖原累积症的病理过程相同的疾病。

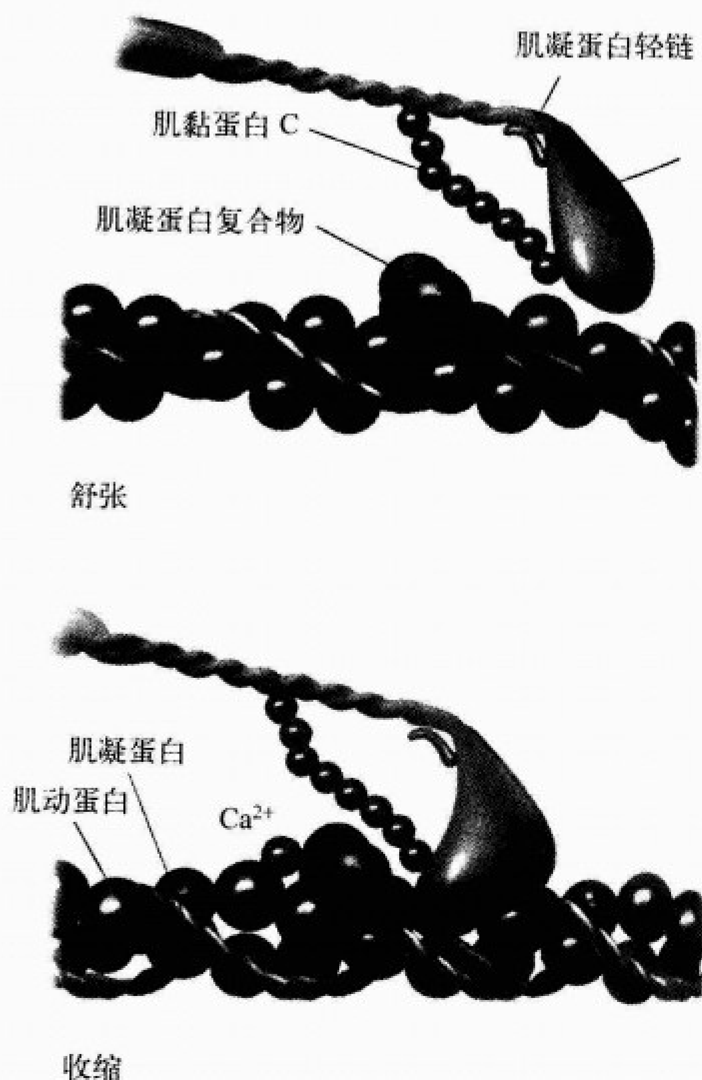


图 77-1 肌小节的模式图

肥厚型心肌病是一种肌小节疾病,而且发现至少 10 个编码肌小节不同部分的基因有突变

三、病 理 学

肥厚型心肌病患者心脏的大体检查证实存在非对称性室间隔肥厚及心室腔变小(图 77-2)。由于纤维性组织可使壁层心内膜增厚,而且常常在室间隔上部(当收缩期二尖瓣对向的室间隔部位)有斑块。通常情况下,二尖瓣本身正常。但是,有二尖瓣腱索的延长和肥厚乳头肌的前向移位。可以发现二尖瓣腱索到室间隔附属装置和乳头肌朝向瓣叶附着的异常。活检常能发现左心房扩大。尽管心包脏层冠状动脉正常,但是由于内膜增生不良室间隔的肌壁间冠状动脉变小、数量增多。

Teare 在最初的报道中描述了由内衬内皮素的裂缝分离的肌纤维束的奇异排列。心肌排列紊



图 77-2 猝死的肥厚型心肌病患者的病理标本

图示心肌整体肥厚并左心室腔变小。左心房扩大引自:Coutesy of Dr. W. D. Edwards

乱包括短期内由结缔组织导致的不均匀性重度纤维增厚。细胞核增大、异型和纤维化存在，并有肌纤维退形性变。组织破坏导致肌纤维的"扭转"是肥厚型心肌病的特征性表现(图77-3)。心肌排列紊乱不仅见于室间隔，也可见于左心室游离壁。这种排列紊乱并非肥厚型心肌病所特有，也可见于压力超负荷的左心室，虽然，在肥厚型心肌病患者，其心肌排列紊乱的比例大得多。



图 77-3 肥厚型心肌病患者心肌的显微镜组织切片
图示肌原纤维排列紊乱

四、病理生理学

肥厚型心肌病患者的病理生理学复杂，包括了多种相互关联的病变。其中包括舒张功能不全、左心室流出道梗阻、二尖瓣反流、心肌缺血和心律失常。这些病变的不同组合和程度使得肥厚型心肌病患者具有各种各样的病理生理学表现。

(一)舒张功能不全

肥厚型心肌病患者主要的病理生理学异常就是舒张功能不全(图77-4)。舒张功能不全受多种因素影响，它最终可影响心室的舒张性和室腔的僵硬度。由于流出道梗阻使收缩期高负荷以及心室收缩和舒张的不一致均可导致心室的舒张性受损，同样细胞内钙的重吸收异常可导致灭活延迟。心肌重度肥厚可使心室腔的僵硬度增加。弥漫性心肌缺血可进一步影响心室的舒张性和室腔的僵硬度。伴随的这些改变的一种代偿是增强心房收缩，以增加舒张晚期的充盈。运动或任何类型的儿茶酚胺刺激都可导致舒张期充盈时间缩短，及加重心肌缺血进一步导致心脏舒张期充盈的重度异常，肺静脉压力的增高，引起呼吸困难的临床症状。

(二)左心室流出道压力阶差

1957年，在Brock最初的报道中，强调了功能性主动脉瓣下左心室流出道的压力阶差(图77-5)。Braunwald等更深入的描述了这种梗阻的压力阶差与左心室负荷和收缩力改变相关的动力学特征。梗阻本身导致左心室收缩期压力的增加，从而产生各种异常之间复杂的相互作用，包括左心室舒张期延长、左心室舒张期压力增高、二尖瓣反流、心肌缺血和心排血量减低。

过去，流出道压力阶差的重要性备受争议。有人提出心室内的压力阶差并不能确切地预示流出道梗阻，而是高动力性心室快速和早期排空的结果。不过，随后研究表明主动脉流量持续整个收缩期，显示存在真正的阻力。

梗阻的机制是多因素的。最初认为梗阻是由于肥厚的室间隔基底段收缩期侵入左心室流出道对二尖瓣瓣叶的文氏管效应(Venturi，是指在不同的截面积下造成流速的改变．而产生压力差)所致。文氏管效应将二尖瓣瓣叶"吮吸"向左心室流出道，从而进一步产生梗阻。二尖瓣瓣叶和梗

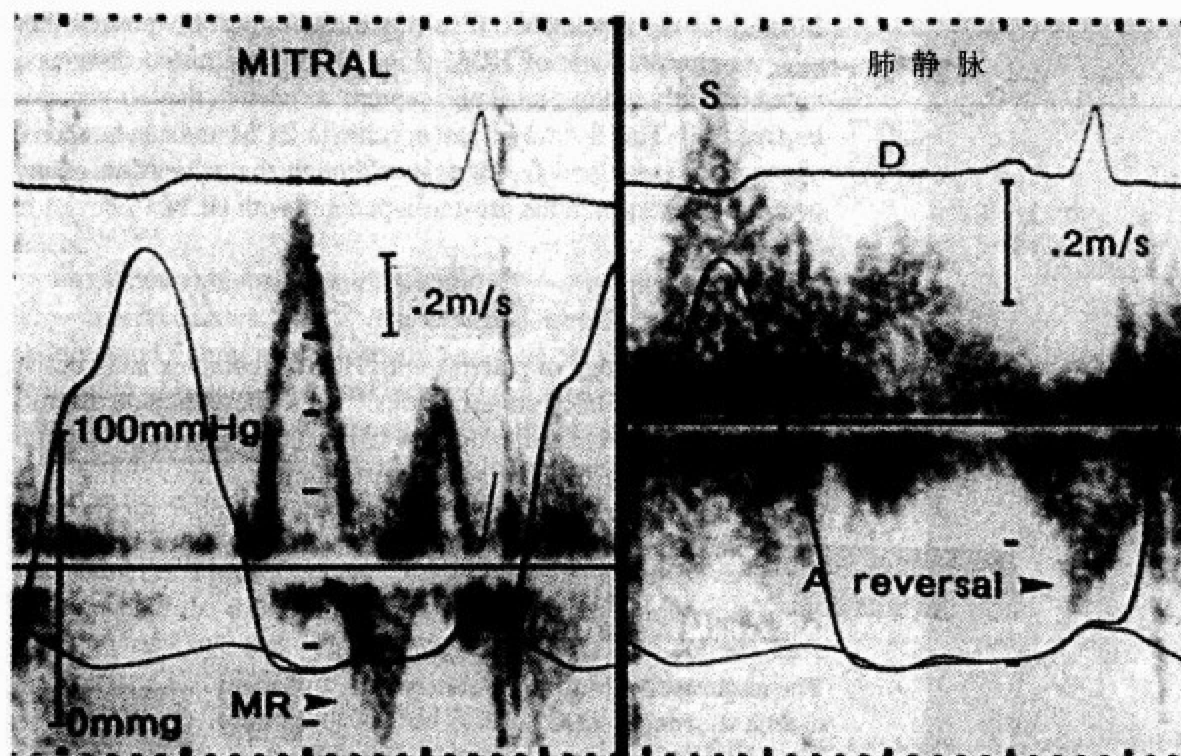


图 77-4 肥厚型心肌病患者重度舒张功能不全的证据

左心室和左心房压分别见左图和右图。平均左心房压重度升高至 4.0kPa (30mmHg)。左图：二尖瓣血流速度曲线显示 E/A 比值增高和减速时间缩短。存在舒张期二尖瓣反流(MR)。"a"峰迅速中止。右图：肺静脉血流速度曲线显示心房逆向波速度增高且时间延长。图中显示收缩期前向血流(S)和舒张期前向血流(D)

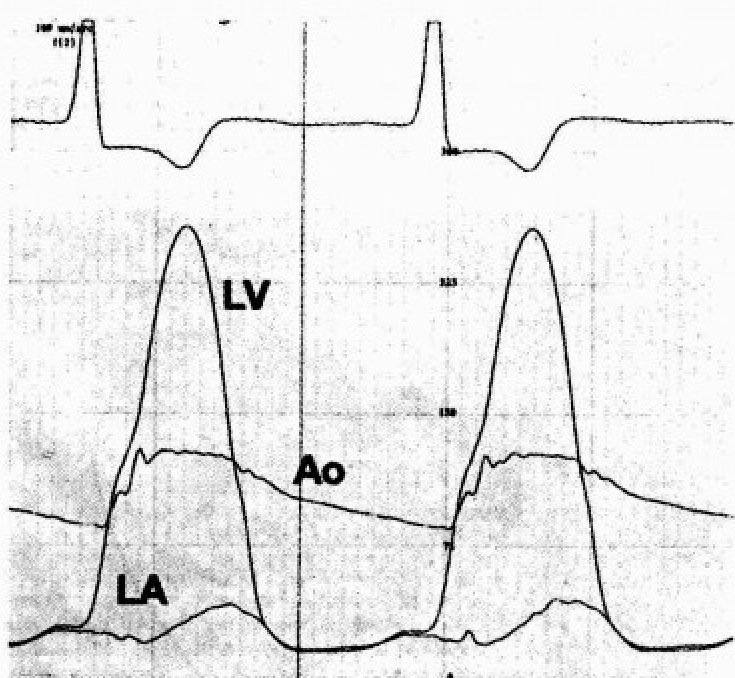


图 77-5 心导管压力曲线显示重度左心室流出道梗阻

左心室(LV)和主动脉(Ao)间的压力阶差接近 13.3kPa(100mmHg)。左心房(LA)也可扩大。主动脉压力曲线呈现"尖顶"形

阻之间的相互作用也可能继发于二尖瓣装置的结构异常。肥厚型心肌病患者可以有二尖瓣瓣叶和腱索冗长并乳头肌位置异常。在心室的收缩期，朝向异常位置二尖瓣装置的血流将导致对部分二尖瓣瓣叶产生拉力，实际上将二尖瓣瓣叶"推向"左心室流出道。也可由于肥厚的乳头肌贴向室间隔而在室腔中部出现梗阻。

左心室流出道的梗阻是动力性的，随心室负荷状态和收缩力而变化(图 77-6)。压力阶差有时也存在自发性变化。心肌收缩力增加，心室容量减少，或后负荷减低均可增加主动脉瓣下梗阻的程度。患者在静息状态下可以有轻微或没有左心室流出道梗阻，但是在例如 Valsalva 动作的应力状态或药物诱发等情况时，左心室流出道压力阶差将增高。已经确立，在这些患者，这种动力性左心室流出道梗阻是引起衰弱症状的部分原因。

(三)心肌缺血

肥厚型心肌病患者也可出现严重的心肌缺血甚至心肌梗死。心肌缺血常与粥样硬化性心包脏层冠状动脉疾病无关，是由于存在异常细小和部分闭塞的肌壁间冠状动脉。由于重度肥厚心肌的需氧量超过了冠状动脉循环的容量，而使心肌氧的供需失衡。由于舒张功能不全所致心肌室壁张力的增加和高的左心室压力阶差也可导致心肌缺血。

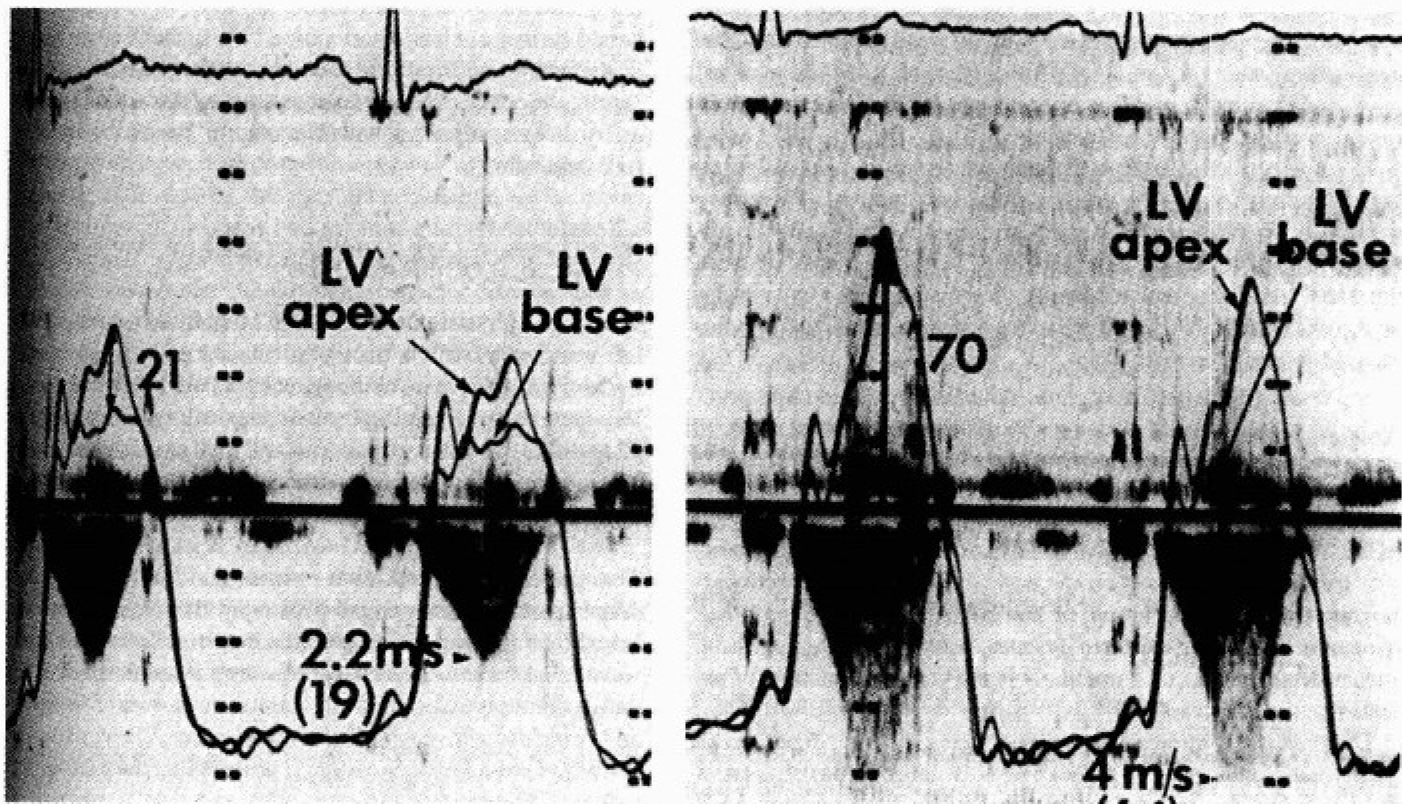


图 77-6 瞬时多普勒超声心动图和心导管检查显示左心室流出道梗阻的动力性特点

心脏导管检查进行左心室心尖和左心室基底段的压力测量。压力阶差可见于左心室心尖和左心室基底段的收缩期。图中显示了通过左心室流出道的连续多普勒速度。通过多普勒超声心动图计算的压力阶差显示在括号内。左图．基线状态下心导管检查和多普勒超声心动图测量的压力阶差均为2.8kPa(21mmHg)。右图．吸入亚硝酸异戊酯可使压力阶差增至9.3kPa(70mmHg)

(四)自主功能不全

运动状态下,接近25%的肥厚型心肌病患者将出现异常的血压反应,其定义为收缩压的增加不能超过20mmHg(2.7kPa)或收缩压下降。尽管出现心排血量适度上升,但无法充实和维持收缩压,是由于运动时全身血管舒张所致。据推测肥厚型心肌病患者存在高度的自主调节功能异常。存在这种情况的患者预后差。

(五)二尖瓣反流

二尖瓣反流常见于左心室流出道梗阻的肥厚型心肌病患者,而且它在促发临床呼吸困难症状方面起重要的作用。短暂"射血-梗阻-反流"事件发生的顺序支持在绝大多数患者二尖瓣反流是一种继发性现象。通常情况下,二尖瓣反流是由于继发于左心室流出道梗阻的SAM引起二尖瓣装置的变形所致。二尖瓣反流喷射向侧后方,且在收缩中期和后期明显(见图77-6)。二尖瓣反流的严重程度与左心室流出道梗阻的程度成比例关系。对左心室流出道梗阻程度有影响的左心室负荷和收缩力的改变同样可以影响二尖瓣反流的程度。因此,后负荷增加或前负荷增加都将使继发于二尖瓣SAM的二尖瓣反流减少,此种情况不见于原发性二尖瓣装置异常。

存在严重呼吸困难症状的患者,二尖瓣反流通常是引起症状的主要原因。也有并存原发性二尖瓣叶异常的患者,例如由于腱索断裂而丧失支撑力的心肌节段。识别二尖瓣装置本身疾病的患者十分重要,因为这将影响后续的临床治疗。

五、临床表现

肥厚型心肌病患者的临床症状各异。绝大多数的肥厚型心肌病患者并无症状,疾病的诊断完全是依赖于心电图(ECG),心脏杂音或超声心动图的筛查。临床症状常表现为呼吸困难、心绞痛和晕厥三联征。也可发生猝死,尤其在年龄<50岁的年轻患者。

呼吸困难是临床的常见症状,在肥厚型心肌病患者的发生率高达90%。无顺应性,僵硬并肥厚的心室可导致左心室充盈压升高。心室舒张功能异常可使舒张早期充盈减少,在运动状态下进

一步恶化。随左心室流出道梗阻或并存二尖瓣反流的出现可使舒张期充盈异常加重。但是,如果存在重度的舒张功能不全,即使无流出道梗阻或二尖瓣反流也可出现呼吸困难的临床症状。

心绞痛可见于70%～80%有症状的肥厚型心肌病患者,尸检的所有患者中有15%存在心肌梗死。心绞痛可频繁发生于无心包脏层冠状动脉病变的患者,相关机制包括小动脉狭窄、肥厚心肌的小动脉在肌壁间受挤压、舒张期充盈异常、氧供需失衡和冠状动脉血流储备异常。

完全晕厥可见于接近20%的肥厚型心肌病患者,其中一半以上的患者出现晕厥先兆。血流动力学异常或心脏节律异常均可导致晕厥的发生。据推测左心室压力感受器的激活导致的血管扩张反应是晕厥的一个原因,在存在左心室流出道梗阻的患者此机制恶化。在这种情况下,晕厥既可发生在运动过程中,也可发生于运动后即刻。在其他情况下,心律失常是晕厥最可能的原因。

肥厚型心肌病患者通常在湿热天气时症状增多,可能是由于体液丢失和前负荷减低所致。在饱餐或饮酒后症状也会更加明显。其他的伴随情况例如贫血或发热也可导致症状加重。

老年患者,在70、80岁和90岁时的临床表现可能与年轻患者大不相同。其中一部分患者将出现高血压病史,因此,所用的药物治疗包括利尿药或血管扩张药可加重流出道梗阻。在多数的老年患者,中度的呼吸困难是由于舒张功能不全所致。如果存在重度二尖瓣反流或流出道梗阻,这些患者可能有呼吸困难的衰弱症状。在老年患者中房颤并不少见(高达25%～30%),且可以预示临床情况的恶化。栓塞事件可发生于有心房纤维性颤动的患者。老年患者也常伴随其他心脏疾病,如冠心病、退行性主动脉瓣膜狭窄、二尖瓣环钙化。

六、体格检查

肥厚型心肌病患者体格检查的典型异常适用于存在左心室流出道压力阶差的患者。肥厚型心肌病患者中,多数可能不存在流出道压力阶差,但是体格检查时可以发现左心室肥厚的证据(详见第12章)。

(一)颈动脉脉搏

典型的颈动脉搏动呈锐利和双裂的"尖顶"形,以快速升高(脉首波)而后收缩中期下降依次出现第二个波(潮汐波)。颈动脉搏动波形幅度的收缩中期下降波与主动脉瓣提前关闭有关,且与二尖瓣SAM现象一致。升支快速,而且存在显著梗阻,射血时间延长。动力性左心室流出道梗阻时的颈动脉脉搏不同于固定性梗阻,例如瓣膜性或离散的主动脉瓣下狭窄。在后两种情况下,颈动脉搏动上升的速率下降,下降的幅度也下降。

(二)颈静脉脉搏

绝大多数的肥厚型心肌病患者颈静脉压力正常。但是,"a"波显著提示由于右心室游离壁或室间隔肥厚导致心室顺应性减低,由于左心舒张压升高导致的肺动脉高压,或右心室流出道梗阻。

(三)心尖搏动

肥厚型心肌病患者几乎都存在能反映心肌肥厚的心尖搏动异常。心尖搏动是一种持续收缩的推力,它继续在大部分的收缩期。由于有力的心房收缩使得心尖搏动常呈现双峰。如存在流出道梗阻,在近收缩末期时可有第三种成分的"三联波"波形。重度二尖瓣反流的患者在心尖部,或在左心室流出道梗阻的患者在胸骨左下缘,可触及收缩期震颤。

(四)心音

肥厚型心肌病患者听诊时通常表现为第一心音正常或低钝。第二心音常呈生理性分裂,尽管约有20%的患者由于并存左束支传导阻滞或严重左心室流出道梗阻可出现逆分裂。患者常存在第四心音,尤其是重度心肌肥厚的患者。在年轻的患者,通常可以听到舒张早期充盈音,提示舒张早期快速充盈。当存在重度的二尖瓣反流时也可以有舒张期血流隆隆音。

(五)杂音

左心室流出道梗阻的经典杂音是位于胸骨左缘的增强-减弱型的杂音。杂音通常在第二心音前结束。杂音可以放射至心底部和心尖部,但是与主动脉瓣狭窄的杂音不同,它很少放射至颈动脉。二尖瓣反流时可以在心尖部听到单独的杂音,性质为全收缩期的。主动脉区舒张期减弱型的杂音提示另外的疾病,例如主动脉瓣病变或离散性的主动脉瓣下狭窄。

动态的听诊有助于鉴别肥厚型心肌病和主动脉瓣狭窄与二尖瓣反流的杂音。能减少左心室容



量的动作可以使动力性压力阶差和杂音的强度增加(图 77-7)。在 Valsalva 动作的应力状态下杂音强度的改变可以作为诊断肥厚型心肌病动态杂音的方法。但是,由于此动作时患者表现的变化不同,因此 Valsalva 动作时杂音的典型变化并不见于所有的患者。诊断动力性左心室流出道梗阻最可靠的方法是观察直立-蹲下-直立的体位改变时杂音的变化。快速的由直立位变为蹲位,由于前负荷和后负荷增加可导致杂音的强度显著减低。而由蹲位换为直立位,由于后负荷减低立即可出现杂音强度的增加。当左心前负荷减低时,杂音的强度可呈进行性增强并持续到后面 4～5 个心动周期。常用于改变杂音强度的其他动作包括抬腿以增加前负荷或吸入亚硝酸异戊酯以减低后负荷和增加心率(也见第 12 章)。

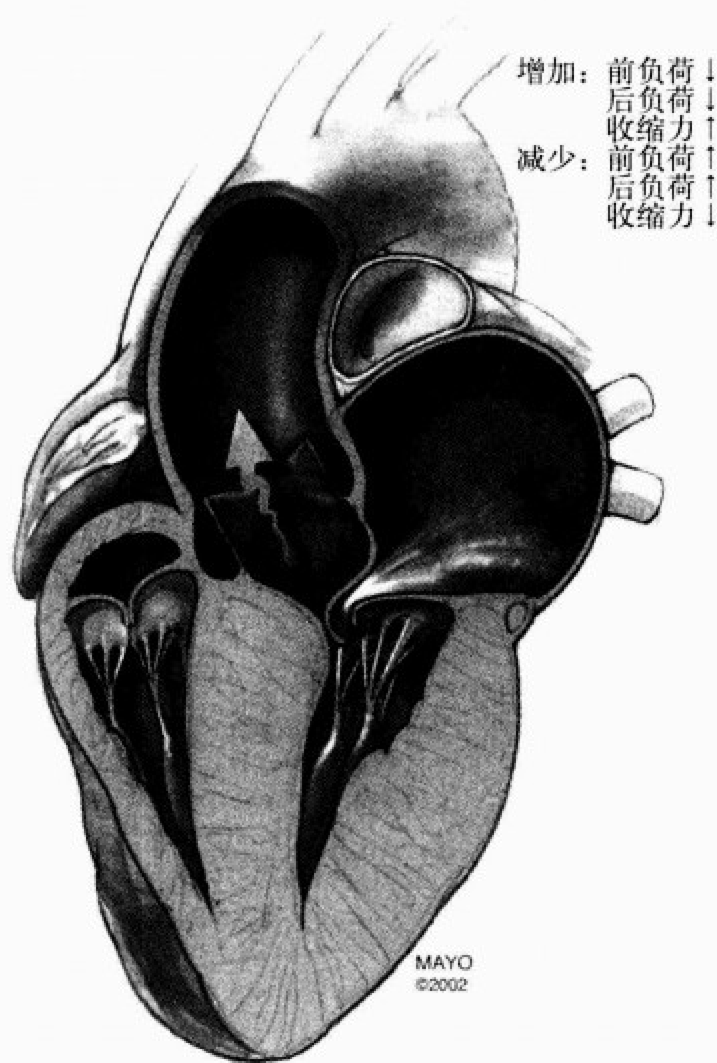


图 77-7　肥厚型心肌病患者收缩期左心室的模式图

室间隔基底段突向左心室流出道并伴二尖瓣前叶收缩期前向运动,从而导致左心室流出道梗阻。梗阻是动态的,有赖于心脏的前负荷、后负荷和收缩力

心室期前收缩或任何原因引起的长间歇后的第一次心跳杂音强度的改变十分有用。长间歇后的第一次心跳的左心室收缩力增加和后负荷减低。因此,肥厚型梗阻性心肌病长间歇后收缩期杂音的强度增加,而器质性二尖瓣反流杂音的强度维持不变或减低。

七、诊断试验

(一)心电图和 Holter 监测

绝大多数的肥厚型心肌病患者都存在心电图的异常。60%～70%的患者心电轴正常,30%的患者存在心电轴左偏。70%～80%的患者静息 12 导心电图证实存在左心室肥厚(图 77-8)。尽管束支传导阻滞和房室传导阻滞并不常见,但是 80%以上的患者进行心脏电生理检查时,确切证实存在 H-V 间期的延长。酷似心肌梗死的异常 Q 波可见于 25%的患者,是由于室间隔活化紊乱所致。主要累及心尖的肥厚型心肌病(心尖部肥厚型心肌病)患者的心电图显示心前导联普遍对称性 T 波倒置(图 77-9)。

大多数患者心脏的基础节律是正常窦性心律,但是动态心电图监测显示室上性心动过速(46%),室性期前收缩(43%)和非持续性室性心动过速(26%)的高发生率。房颤也可见于高达 25%～30%的老年患者。肥厚型心肌病常伴预激,房颤的快速心室率也可导致病情的恶化和猝死。

(二)X 线胸片

X 线胸片常显示心脏轮廓轻到中度增大。左心室外形变圆,并存在向心性左心室肥厚。同时还常出现左心房扩大,右心室腔大小正常。主动脉瓣钙化,或升主动脉扩张应考虑是主动脉瓣的病变。

(三)超声心动图

二维和多普勒超声心动图成为诊断肥厚型心肌病的金标准。无其他病因的情况下,二位超声心动图显示室壁厚度的增加是诊断肥厚型心肌病的基础(图 77-10)。最初,肥厚型心肌病的诊断依赖于 M 型超声心动图发现非对称性肥厚(ASH),即室间隔和左室后壁厚度的比值>1.3∶1。但是,而后二维超声心动图证实肥厚可分布到整个心肌。最为常见的分布是整个室间隔弥

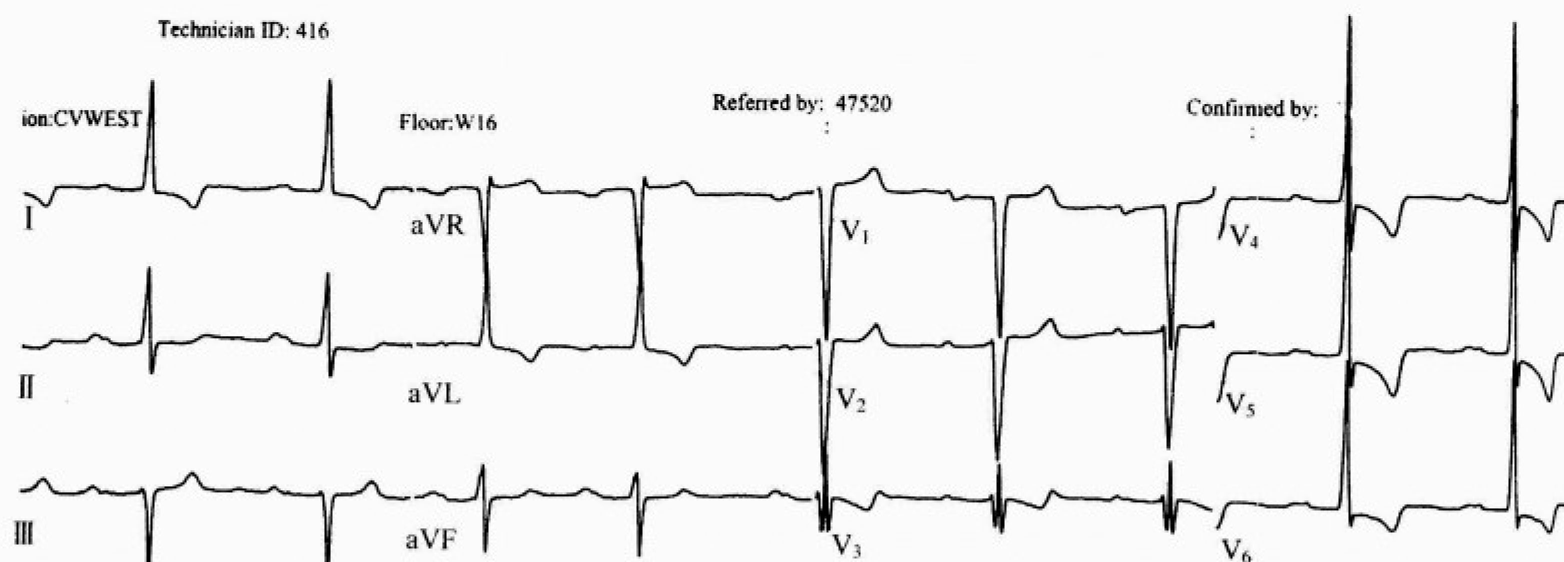


图 77-8 肥厚型心肌病患者的 12 导心电图

图示严重的左心室肥厚。左心室高电压和继发的 ST-T 异常

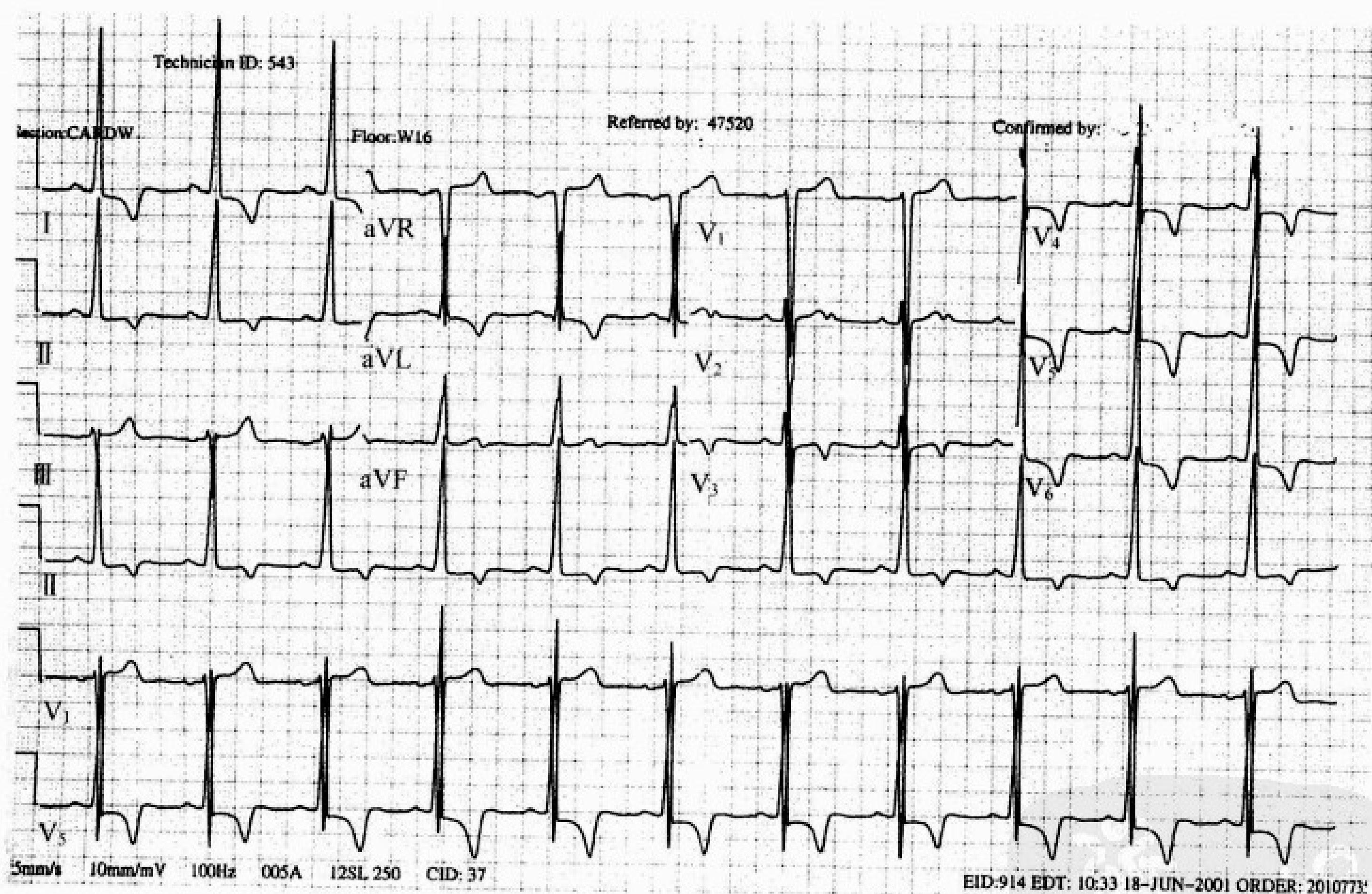
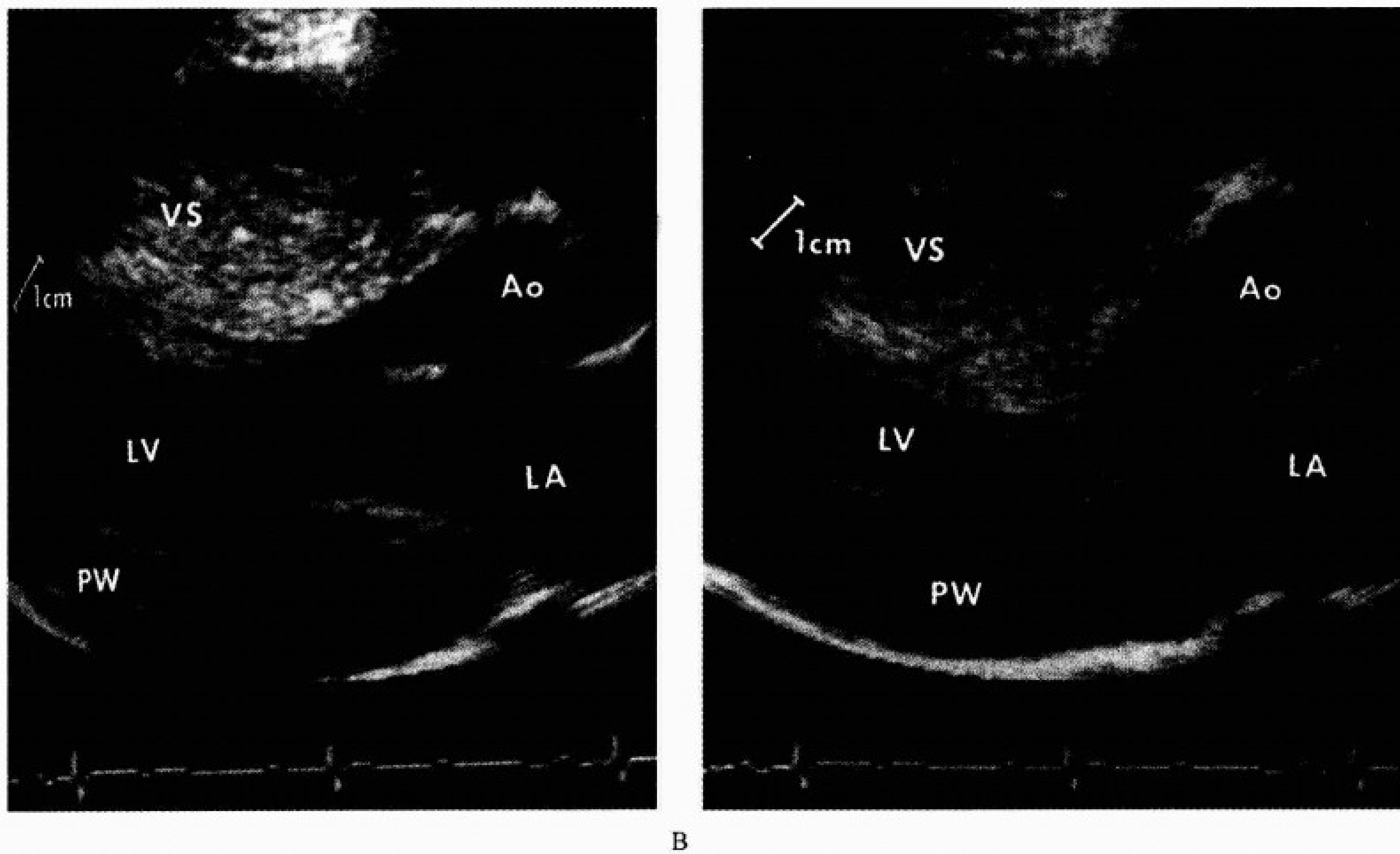


图 77-9 心尖部肥厚型心肌病患者的 12 导心电图

图示心前导联普遍 T 波倒置及左心室肥厚电压增高

漫性受累。但是，肥厚也可局限在室间隔基底段，侧壁，心尖或累及全体心肌(图 77-11)。目前尚没有一个表现型表达被认为是本病的“经典的”或特有的。肥厚型心肌病患者左心室室壁平均最大室壁厚度通常是 20～22mm。在某些室壁明显增厚的患者可高达 30mm 甚至到 50mm。

年轻和老年患者心肌肥厚的形态学特点不同。在<50 岁的年轻的患者，典型表现为室间隔整体肥厚并室间隔突出。而在>60 岁的老年患者常呈 S 形室间隔，肥厚局限于室间隔的基部和



B

图 77-10　肥厚型心肌病人(二维超声心动图显示室壁肥厚)

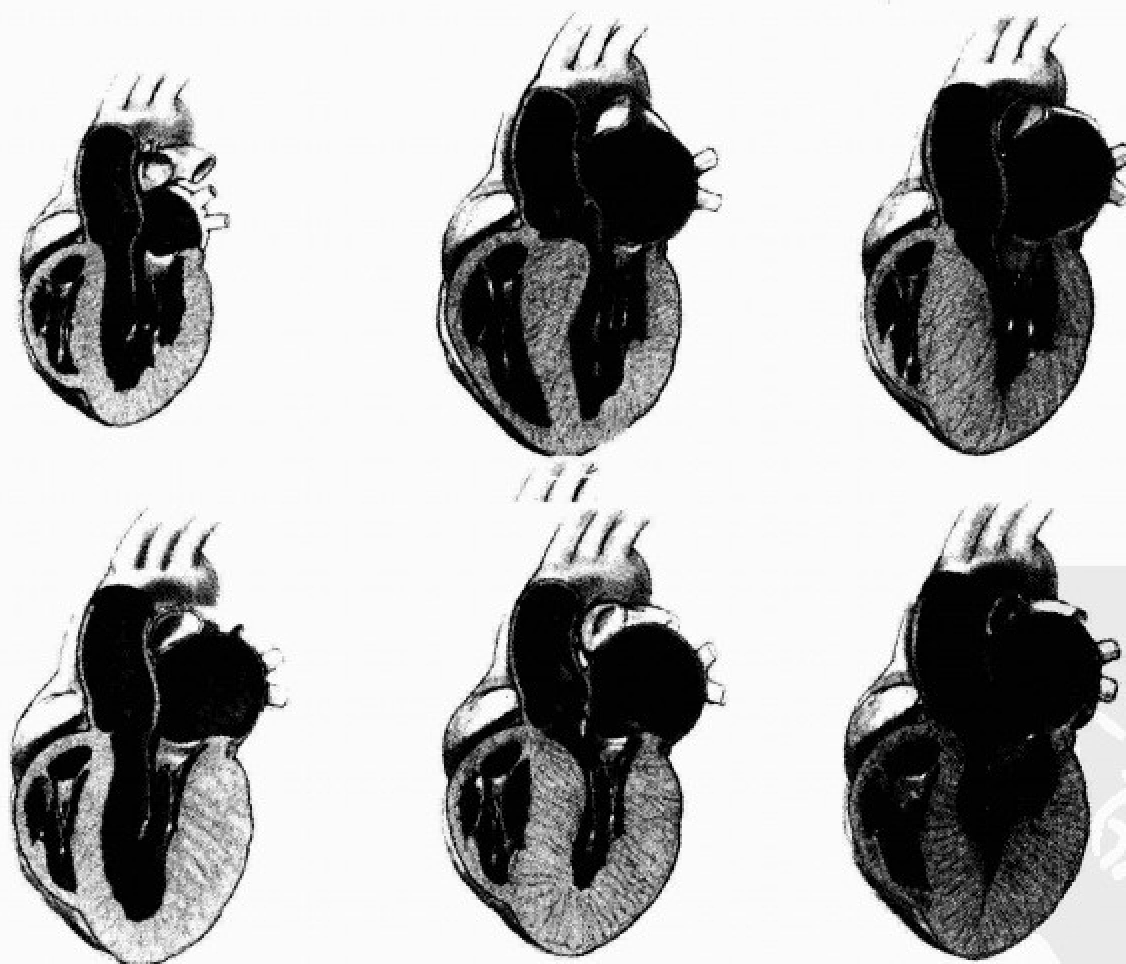


图 77-11　肥厚型心肌病不同变异体的模式图

左上图为对照的正常心脏。图中显示了不同的肥厚位置和程度

中部。剩下的室间隔轮廓凹陷，且室间隔与主动脉长轴成锐角。伴二尖瓣 SAM 现象的动态左心室流出道梗阻可表现为两种形态。呈 S 形室间隔的老年患者常有系统性高血压，推测肥厚可能是压力超负荷的异常反应。

肥厚型心肌病患者遗传型诊断的基因学研究显示，表型不一定为左心室室壁的严重增厚。这些发现与病变不同外显率的程度和年龄有关。一部分遗传型受累的患者可以仅表现为室壁 15～18mm 的轻度增厚。另外遗传型受累的患者室壁厚度可以正常，＜12mm。年轻时心肌肥厚的表现型不明显。一部分基因突变，例如肌球结合蛋白 C 突变，直到中年才显现心肌肥厚的表现型表达。多普勒组织成像技术对心肌内在收缩和舒张性质的显像，可用于辨别亚临床形态学特点的阳性的遗传型患者。

超声心动图检查发现室心壁增厚也可见于其他的疾病。高血压或主动脉瓣狭窄都可使左心室后负荷增加，而导致左心室室壁厚度增加。慢性肾功能衰竭尤其是进行透析的患者，超声心动图也可发现其室壁增厚。例如心脏淀粉样变、Fabry 病和 Friedreich 共济失调病的渗出性疾病或糖原累积症也可有室壁增厚，且超声心动图类似肥厚型心肌病表现（见第 15 章）。超声心动图和心电图同时发现左心室室壁增厚十分重要。如果 12 导联心电图存在室壁厚度增加的同时提示相对低电压，那么应高度怀疑浸润型疾病的可能（淀粉样变性病）（图 77-12）。

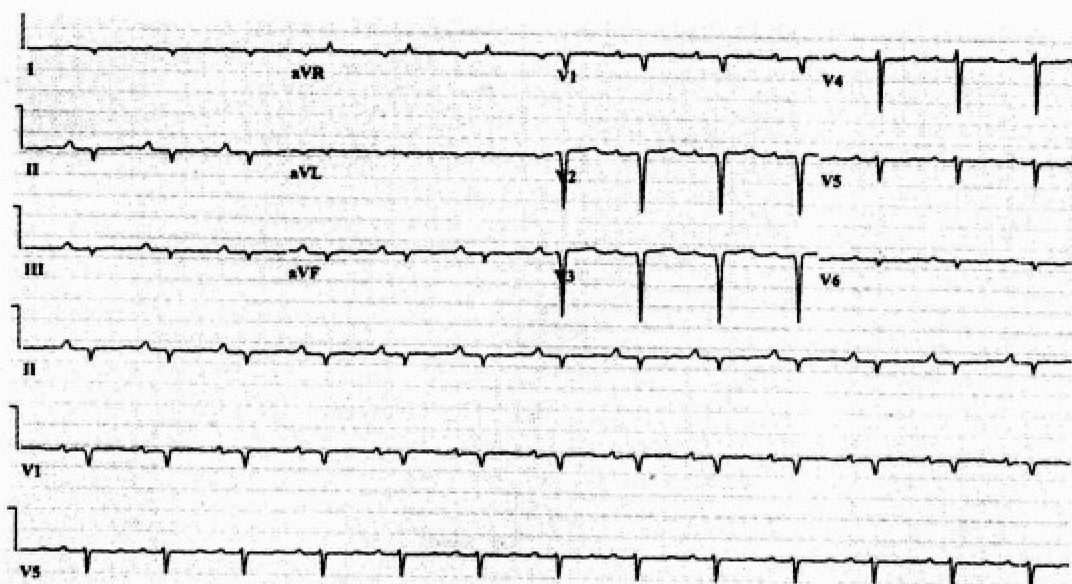


图 77-12　淀粉样变心脏病患者的 12 导心电图(ECG)

此患者的二维超声心动图显示酷似肥厚型心肌病的左心室室壁重度肥厚。但是，ECG 低电压和动力丧失提示浸润型病变导致左心室室壁厚度增加

年轻的运动员，对高强度训练的一种适应可能发生生理性左心室肥厚。这些运动员超声心动图的发现很难与肥厚型心肌病鉴别。出色的运动员有左心室室腔扩张并室间隔增厚，但＜14～15mm 的现象，最可能为运动员心脏，但是这两重表现的结合并不总是存在。训练中止后，室壁厚度的降低有助于明确是运动员心脏，但是并不适用于所有的患者。有关多普勒组织成像和新近应变成像的进一步研究显示，因为它们能检测固有心脏的收缩和舒张功能，因此有助于常规诊断困难的病例。

ASH 属于胚胎期间的正常现象，可见于 94％的胚胎、65％的胎儿、25％的婴幼儿和 12％＞2 周的正常婴儿。这些发现尤其支持肥厚型心肌病的产前超声心动图诊断。还存在一种由糖尿病母亲生育新生儿的亚类，它们同时具有非对称性室间隔肥厚和流出道梗阻。上述情况的发生可能是全身性器官肿大的表现，正常情况下在 6 个月内可以消失。

二维超声心动图也有益于明确左心室流出道梗阻的发现及其程度的判断。如果确实存在动态性左心室流出道梗阻，那么即可见二尖瓣装置的 SAM 现象。绝大多数患者都存在二尖瓣前叶的 SAM 现象，但是也可在二尖瓣后叶出现。常见的乳头肌病变包括重度肥厚和向前移位。二尖瓣的瓣叶和腱索可延长。二维超声心动图对确切梗阻



部位的判断是通过视觉判断SAM-室间隔接触。经典的肥厚型心肌病中，梗阻最常发生在室间隔的基底段，由于它凸向左心室流出道而产生。但是，由于腱索装置的SAM现象的出现，梗阻也可扩展至左心室。存在左心室中部梗阻的患者，其肥厚的乳头肌贴近室间隔。二维超声心动图有助于排除其他原因导致的左心室流出道梗阻，例如离散性主动脉瓣下狭窄或通道型主动脉瓣下狭窄。

多普勒超声心动图可用于明确肥厚型心肌病患者的病理生理学过程。在出现动态性左心室流出道梗阻时，左心室流出道连续多普勒探查呈现高速"匕首型"信号(图77-13)。峰值血流速度与压力阶差成比例，且可通过改良的Bernoulli公式[压力阶差$=4\times V^2$(速度平方)]直接转换为压力阶差。在左心室流出道速度低(<3m/s)的患者，如果存在不稳定或潜在性梗阻，可在多普勒检查时通过一些动作的诱发而识别。这些动作可以改变心脏的应力状态，包括Valsalva动作、吸入亚硝酸异戊酯或运动。

二尖瓣反流也较常见，而且伴动态性流出道梗阻。彩色血流多普勒成像可用于判断二尖瓣反流，并可半定量的评价其严重程度。如果二尖瓣反流是继发于二尖瓣装置病变的SAM，那么其彩色射流将直接指向侧后方(图77-14，插图98)。此外，在收缩中期和后期反流显著。如果出现向心或前向全收缩期的二尖瓣反流信号，应怀疑二尖瓣装置的原发性病变。彩色血流多普勒成像显示的二尖瓣反流信号可能混入了流速更低的流出道速度信号，必须仔细区别真实的流出道速度和二尖瓣反流的射流(图77-15)。

多普勒超声心动图可以无创的评价心脏的舒张功能。由于肥厚型心肌病患者，舒张性和顺应性异常的复杂相互作用，因此单纯的经二尖瓣血流速度曲线不能评价心脏的舒张功能。但是，肺

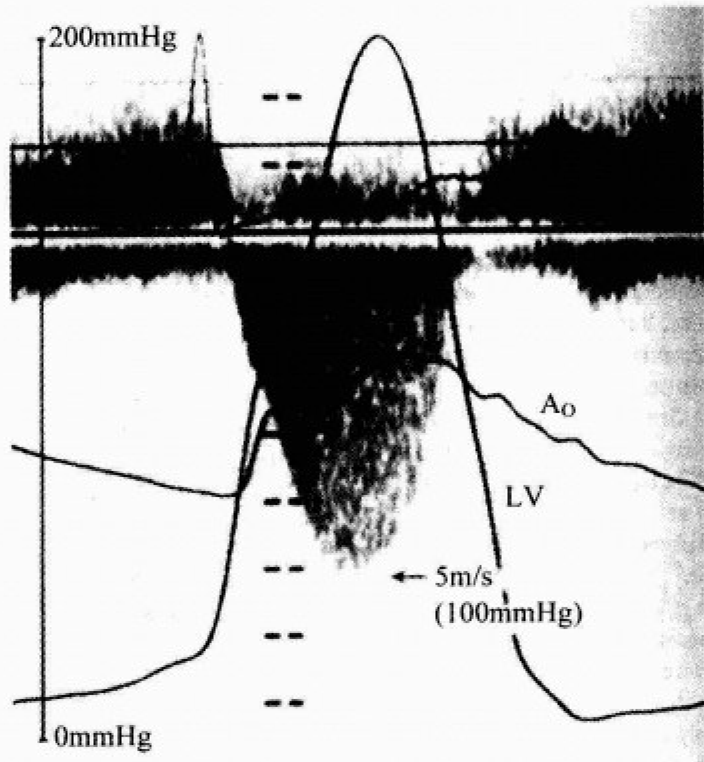


图77-13 瞬时多普勒超声心动图和心脏导管检查证实重度左心室流出道梗阻的存在

心脏导管检查测定左心室(LV)和主动脉(Ao)间的压力阶差为13.3kPa(100mmHg)。左心室流出道的连续多普勒超声心动图显示峰值速度5 m/s，计算所得的左心室流出道压力阶差也为13.3kPa(100mmHg)

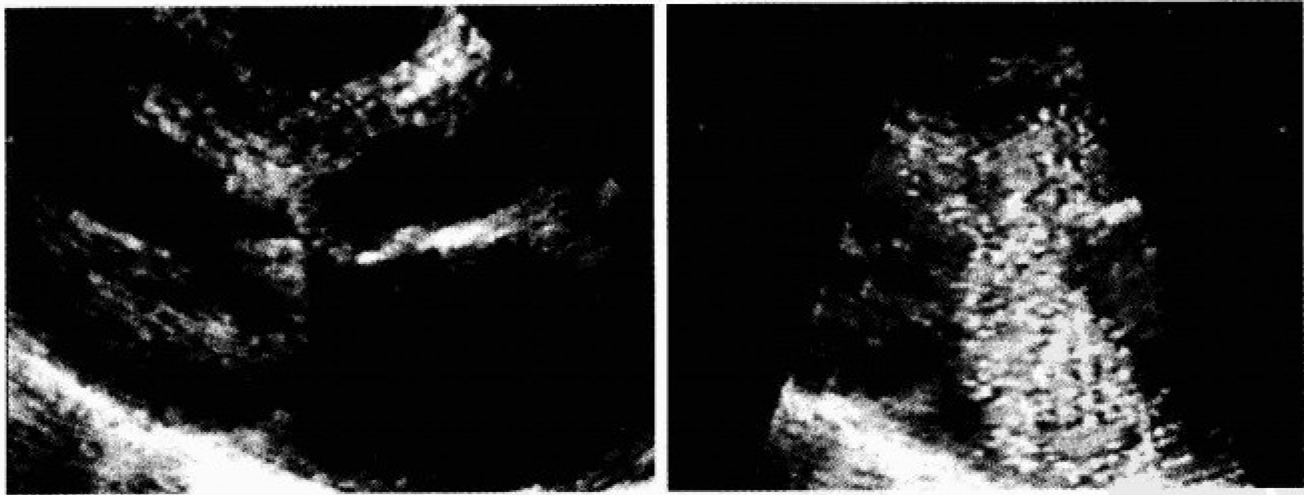


图77-14(插图98) 肥厚型心肌病患者的彩色血流多普勒成像，严重的二尖瓣收缩期前向运动，继发性二尖瓣反流

左图．停帧的胸骨旁切面的二维超声心动图显示二尖瓣收缩期前向运动；右图．彩色血流成像显示大量的五彩镶嵌的后向喷射二尖瓣反流

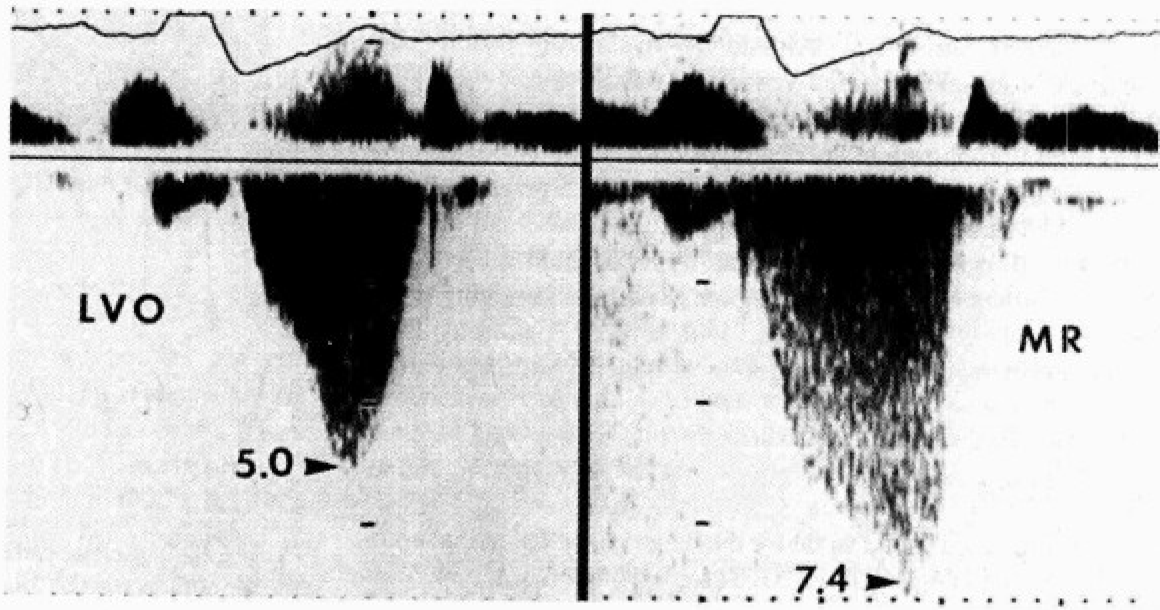


图 77-15　左心室流出道梗阻合并二尖瓣反流患者的连续多普勒超声心动图

连续多普勒的射流的频谱与左心室流出道(LVO;左图)血流和二尖瓣反流(MR;右图)射流的血流频谱图形相似。二尖瓣反流信号的流速更快,而且信号出现在整个收缩期

静脉血流和多普勒组织成像联合经二尖瓣血流曲线可以精确的估测左心室充盈压。

经食管超声心动图不常应用于评价肥厚型心肌病患者。在绝大多数病例中,经胸的超声心动图即可获得临床必要的解剖学和血流动力学信息。但是,在离散性主动脉瓣下狭窄或原发性二尖瓣病变的患者可能从经食管超声心动图获益。

心脏的磁共振成像能对运动中的心肌提供高分辨率的成像,可以准确判断肥厚型心肌病患者肥厚的部位和程度。而且可以探查心肌缺血的区域,评价异常的血流速度。此种成像方式的临床实用性仍有待评判。

(四)心脏导管检查

心脏导管检查不作为大多数肥厚型心肌病患者的常规检查,因为通过二维和多普勒超声心动图基本可以诊断和明确流出道梗阻。在特殊情况下即超声心动图和临床表现不符时,心脏导管检查有利于诊断和判别左心室流出道梗阻的程度。

流出道梗阻可通过将放置在左心室心尖部的尾孔导管拉向心底部后再拉入主动脉而对"回撤"压力的监测进行诊断。收缩期心底和心尖之间存在压力阶差(图 77-16)。但是,由于左心室腔变

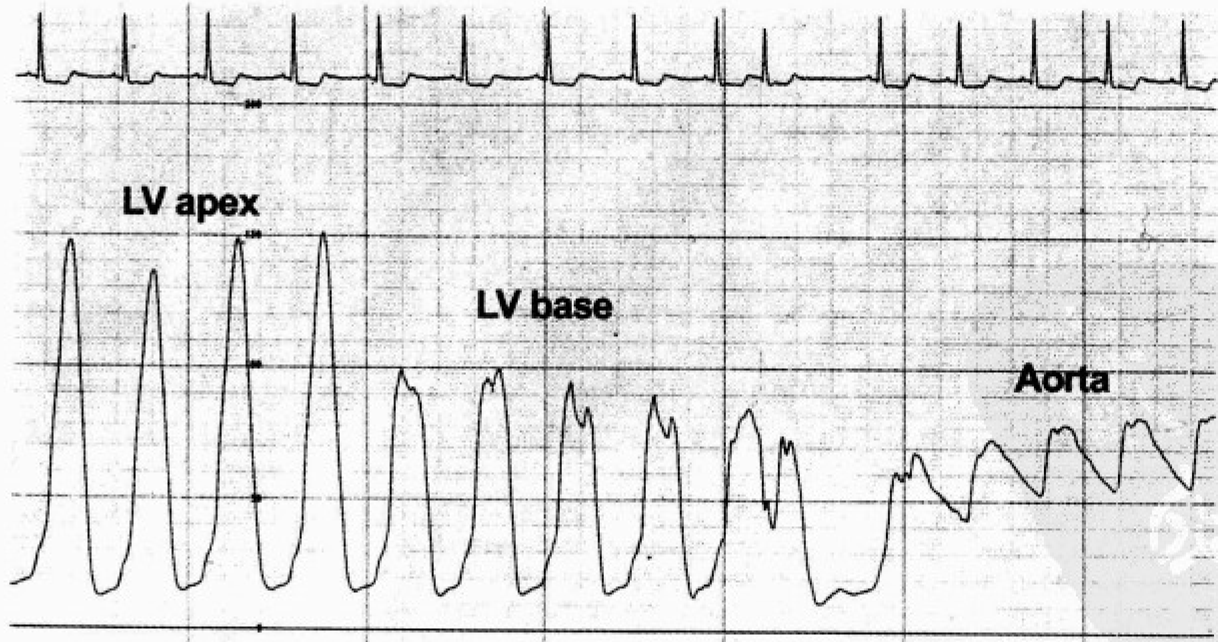


图 77-16　肥厚型心肌病患者的心脏导管压力示踪

End-hole 导管放置在左心室心尖部,回拉到左心室基底部,最后拉入升主动脉。左心室心尖部和左心室基底部之间的压力阶差为 6.7kPa(50mmHg)。在导管被拉入主动脉后测定早搏后第一个心跳的脉压显著降低。在主动脉压力曲线上呈"尖顶"型

小和收缩功能增强可出现室腔消失。以上可导致心导管检查呈"伪像",从而出现左心室收缩期压力假性增加。理想上,应同时测定左心室流入道和左心室流出道(或主动脉)的压力。左心室流入道的测压部位应避免导管的"伪像"问题,最好通过穿间隔方法获得。

静息状态下无明显梗阻的患者,应实施压力阶差的诱发试验。在心脏导管室,可以进行 Valsalva 动作或输注异丙肾上腺素诱发的应力状态改变。Brockenbrough 现象可用于判断潜在性梗阻,导管检查时可对其进行评价(图 77-17)。在早搏后,心室收缩力增加可导致动态性梗阻的程度加重。因此,在心脏停搏后可出现压力阶差增加和主动脉搏动减低。与固定梗阻时由于每搏量增加可导致压力阶差增加相对照,主动脉脉搏压也可增加。

左心室造影常可见心室腔变小,而且肥厚的乳头肌进一步贴向室腔。高动力性收缩功能将在收缩期导致完全的心室腔中部和心尖的心腔消失(图 77-18)。在肥厚型心肌病心尖部肥厚的变异型中,由于肌肉肥厚产生的心尖心腔的固定性消失可呈"铲形"构型。也可表现为心尖部运动减低或矛盾运动伴"室壁瘤"形成和心室腔中部梗阻。

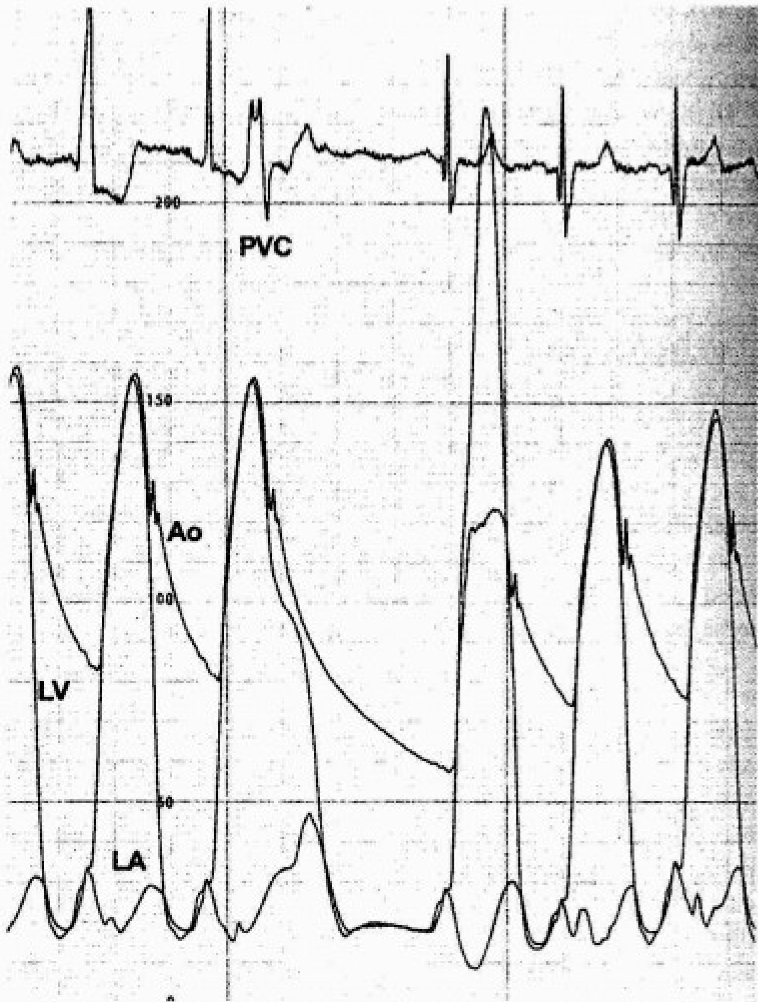


图 77-17 静息时无左心室流出道梗阻患者的心导管检查

室性期前收缩(PVC)后左心室流出道的压力阶差接近 13.3kPa(100mmHg)。PVC 后一次心跳的升主动脉(Ao)脉压减低。这种现象被称为 Brockenbrough 现象。LA. 左心房;LV. 左心室

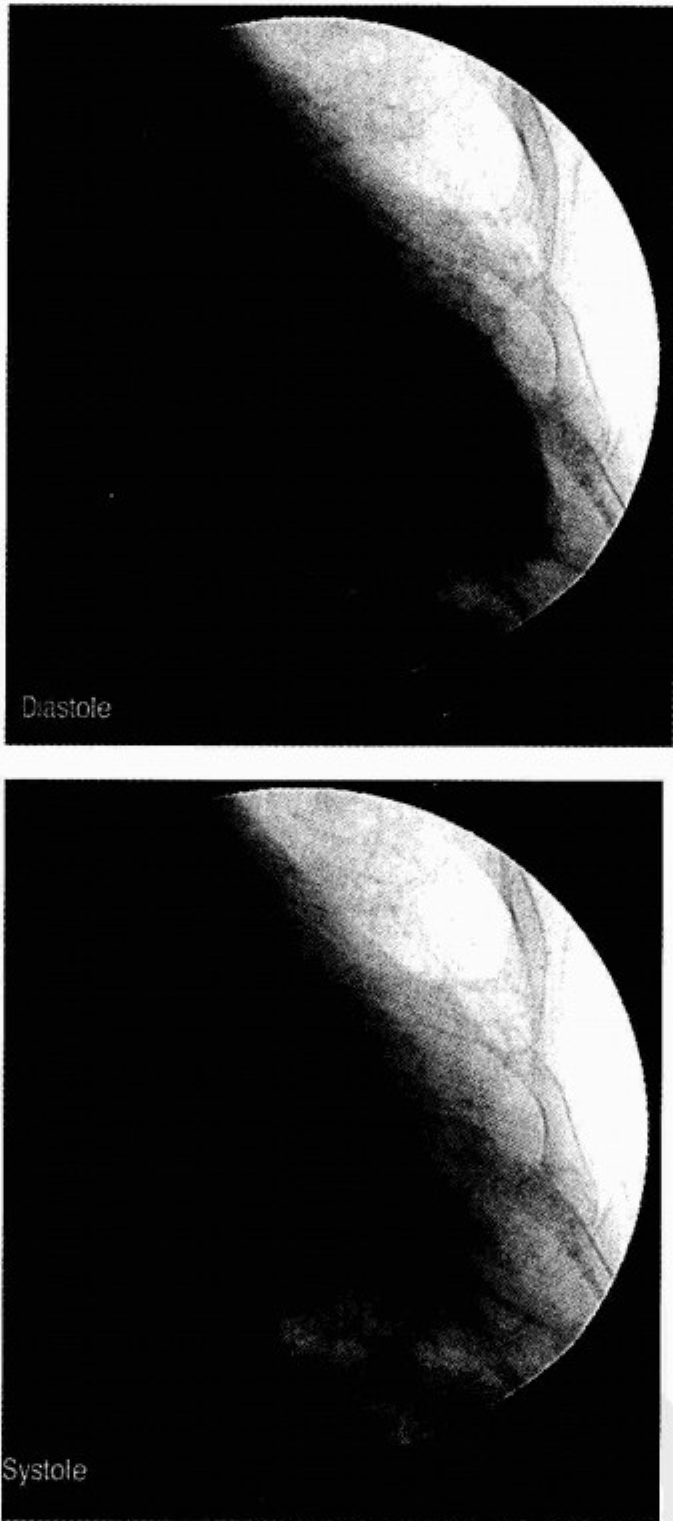


图 77-18 肥厚型心肌病(左心室造影)

如果临床出现心绞痛症状与梗阻的程度或其他症状不符时,可考虑进行冠状动脉造影检查。在老年患者中,心包脏层冠状动脉疾病的发生率高达 25%。心包脏层疾病和肥厚心肌的高氧需可以导致显著的心绞痛症状。尤其在重度心肌肥

厚的年轻患者中肌桥较常见。有关肌桥患者的预后尚无定论。

(五)负荷试验

负荷试验仅能用于诊断肥厚型心肌病患者中的心包脏层冠状动脉疾病。心肌氧供需失衡合并小冠状动脉病变将导致心电图和核素成像上心肌缺血的表现,甚至在无心包脏层冠状动脉病变时。

但是,运动试验在肥厚型心肌病患者有一定的意义。运动试验中的一些参数预示预后差,例如伴随运动血压的下降和室性心律失常的发生。此外,运动试验尤其是应用氧耗量的代谢相关测量有助于客观提供患者的运动耐量。

八、自然病史

肥厚型心肌病患者的自然病程高度迥异。既往出版的文献是基于三个指定中心的研究。因此,肥厚型心肌病患者总的临床印象受这些研究中高度选择患者模式的影响。这些中心和几个报道提供的年死亡率高达每年3%。肥厚型心肌病的儿童预后更差,在一个超过7年的随访研究显示其中30%发生恶化,30%发生猝死,年死亡率高达6%~7%。最近从非地区选择性人群研究报道的死亡率约每年1%,驳斥了既往一直认为肥厚型心肌病存在高死亡率的观点。肥厚型心肌病的老年患者的年死亡率与对照人群相比无明显差异。

然而,肥厚型心肌病也明确存在一个死亡高危险性的亚组。在年轻的患者,死亡的发生通常是突然和未预期的。在老年尤其是伴有房颤的患者,可发生进行性心力衰竭。猝死最常见于年轻的患者,但是也可见于老年患者。在婴幼儿和年龄较小的儿童发生猝死十分罕见。猝死常发生在那些无临床症状或症状轻的患者。事实上,有一部分患者死于激烈运动当时或停止即刻。肥厚型心肌病被证实是年轻竞技性运动员中猝死的最常见原因。因此,患有肥厚型心肌病的年轻运动员应当避免从事竞技性运动项目(见第41章)。

通过从安装了置入性除颤器患者获得的资料,猝死的机制已基本明确。室性心动过速和室颤是导致猝死的主要机制。但是,也有其他的机制存在,例如心脏无收缩,快室率的房颤和电-机械分离。

有一些因素与猝死的高危险性相关。它们包括:①既往出现过心脏停搏或持续性室性心动过速;②家族病史中有由肥厚型心肌病所致的过早猝死;③动态Holter监测显示存在反复发作的非持续性室性心动过速;④重度的心室肥厚(室壁厚度超过30mm);⑤对运动的低张力性反应。其他发现例如年轻患者的肌桥或放射性核素成像提示的重度心肌缺血均导致猝死的危险性增高。电生理检查在这些患者的危险分层中无明显获益。在电生理检查中,单形性室性心动过速少见。而通常在刺激试验中可诱发出多形性室性心动过速或室颤,但是均并非特异性指标。

肥厚型心肌病的其他并发症包括感染性心内膜炎、全身性血栓栓塞和房颤。在肥厚型心肌病患者,感染性心内膜炎的发生率为4%~5%。病灶通常位于二尖瓣朝向室间隔的对侧,但是也可累及二尖瓣,少数情况下累及主动脉瓣。房颤本身可见于30%的老年患者。通常在病情进展和临床情况的恶化时发生。尤其是在有血流动力学恶化时,急性房颤应被视为急需处理的临床情况,应立即给予心脏复律治疗使其恢复正常的窦性心律。伴有房颤的患者中,有6%可出现全身性血栓栓塞。对于房颤合并肥厚型心肌病的患者推荐抗凝治疗,但是并不能完全清除卒中的危险性。

少于5%的患者将发展至肥厚型心肌病的"晚期"阶段。在这些患者,可出现伴运动耐量明显减低和房颤的进行性充血性心力衰竭。此时可表现为左心室室腔增大,以及动态性流出道压力阶差将消失。最终,心室腔的形态学特点与扩张型心肌病相似。由于心力衰竭或心律失常的存在,这些患者的预后差。

九、治 疗

由于本病患者数量相对较少,故肥厚型心肌病的治疗(表77-1)仍是临床医师面临的一个挑战。目前尚无对分析比较各种临床治疗方案的随机试验。治疗相关的数据主要来源于回顾性,观察性和非随机的小样本的研究结果。

治疗也主要针对动态性左心室流出道梗阻的患者,很少涉及到非左心室流出道梗阻的有症状的患者。在临床上,非梗阻性的肥厚型心肌病(50%~70%)比梗阻性(30%~50%)更常见。

表77－1 肥厚型心肌病的治疗

Ref	作者	年	病例数	随访（月*）	1级压差	2级压差	NYHA心功能1级	NYHA心功能2级	并发症（%）	死亡率（%）	备注
双室起搏治疗											
262	McDonald et al.	1988	9	3～24	—	—	3	1.5	—	—	运动能力改善
263	Jeanrenaud et al.	1992		82	47	3					
264	Cannon et al.	1994	12	4	—	—	3.3	—	—	8	症状改善1～2级
207	Fananapazir et al.	1994	84	28	96	27	3.2	1.6	—	—	
265	Posma et al.	1996	6	3	65	19	3.5	2	—	—	灌注均匀性改善
215	Slade et al.	1996	56	11	78	36	2.75	1.69	—	—	仅对临时起搏有效者
211	Gadler et al.	1997	19（<40 mmHg）	6	22	—	3	1.9	—	0	静息时最小压差与显著压差转归的比较
			22（>40 mmHg）		86	26	2.8	1.8			
208	Kappenberger et al.	1997	83	3 AAI	59	33	2.6	2.4	36	0	随机交叉研究
				3 DDD	59	30	2.6	1.7			
214	Nishimura et al.	1997	21	3 DDD	76	55	2.9	2.4	—	—	双盲交叉研究证实AAI起搏对安慰剂的作用
				3 AAI	76	83		2.6	—	—	
266	Rishi et al.	1997	10	23	53	16	—	—	—	—	儿科病人
210	Gadler et al.	1999	80	3 DDD			2.54	1.7			优化模式1年随访交叉研究
				3 AAI				2.2			
				12				1.62			
212	Linde et al.	1999	81	3 DDD	70	33	2.6	1.7	—	—	无起搏状态时自觉症状的报告与客观参数不一致
				3 AAI	71	52	2.5	2.2			
213	Maron et al.	1999	48	3 DDD	82	48					双盲交叉研究6个月以上3/4病人获得客观的运动数据
267	Pavin et al.	1999	23	16	93	31	2.9	1.6	—	—	起搏治疗二尖瓣反流
手术治疗											
268	Tajik et al.	1974	43	84	77		3	1.7		16	
176	Morrow et al.	1975	83	72	96	0	3.3	1.5	10	7	
194	Cooley et al.	1976	27	8～61	74	7	—	72%improved	10	4	二尖瓣置换

（续 表）

Ref	作者	年	病例数	随访（月*）	1级压差	2级压差	NYHA心功能1级	NYHA心功能2级	并发症（%）	死亡率（%）	备注
269	Agnew et al.	1977	49	89	85	<10	2.8	1.4	10	4	
270	Maron et al.	1978	124	62	73	23	3	1.7	—	8	
271	Redwood et al.	1979	41	6	37～118	—	—	—	5	—	心排血量和血流动力学改善
272	Maron et al.	1983	240	60	—	—	≥3	70% improved	—	8	
273	Cooper et al.	1987	11HCM +CAD	54	65	3	3.2	1.9	—	27	所有患者年龄>65岁
			41HCM no CAD		95	17				8	
274	Cannon et al.	1989	20	6	64	4	≥3	—	—	—	O_2供需改善
188	Krajcer et al.	1989	127	118	69	10	3.2	2.1	3	5	心肌切除
			58		75	10	3.4	2.2	3	7	二尖瓣置换
275	McIntosh et al.	1989	58	6	66	4	3.1	1.8	20	9	二尖瓣置换
276	Mohr et al.	1989	115	61	70	9	2.3	1.4	11	5	
200	Mohr et al.	1989	47	60	70	10	1.9	1.3	13	0	平均年龄21.5岁（范围0～38岁）
277	Siegman et al.	1989	28	58	86	3	3.3	2	21	14	肥厚型心肌病
177	Cohn et al.	1992	31	78	96	5	3.1	1.7	6	0	
278	Diodati et al.	1992	30	6	79	15	—	—	—	—	运动能力改善
193	McIntosh et al.	1992	36	6～12	81	16	2.9	1.8	—	3	心肌切除
185	Schulte et al.	1993	364	98	54	9	3	1.6	—	5	
189	Schoendube et al.	1994	58	84	85	—	91% Class Ⅲ～Ⅳ	23% Class Ⅲ～Ⅳ	21	0	
186	ten Berg et al.	1994	38	82	72	6	3	1.5	5	0	心肌切除
279	Heric et al.	1995	178	44	93	21	2.8	1.4		6	
191	Schoendube et al.	1995	58	84	79	5	3.1	1.8	7	0	心肌切除
192	Kofflard et al.	1996	8		95	18	2.6	1	0	0	心肌切除加二尖瓣成形术
			12		87	23	2.8	1.7	0	0	心肌切除
181	McCully et al.	1996	65	20	73	9	3.2	1.6	6	4.6	心肌切除零死亡率
280	Robbins & Stinson	1996	158	72	64	10	2.8			3.2	<60岁病人死亡率为零，95%病人症状改善
281	Theodoro et al.	1996	25	77	100	14	2.2	1.1	4	0	儿科病人
183	Merrill et al.	2000	22	79	78	12	—	—	9	0	

（续 表）

Ref	作者	年	病例数	随访（月*）	1级压差	2级压差	NYHA心功能1级	NYHA心功能2级	并发症（%）	死亡率（%）	备注
187	Yu et al.	2000	104	5 days							二尖瓣反流引起的严重梗阻在心肌切除后得到缓解
282	Ommen et al.	2002	73		57	4	2.6		*	0	
196	Ommen et al.	2002	256		68	10	2.7		1	0	术中食管超声心动图探测到继发的心脏结构异常
消融治疗											
223	Sigwart	1995	3	3	27	8	—	—	—	4.40	
221	Knight et al.	1997	18	3	67	22	2.6	1.1	11	0	
233	Kuhn et al.	1997									
226	Faber et al.	1998	91	3	74	15	2.8	1.1	15	1	
283	Seggewis et al.	1998	25	3	62	18	2.8	1.2	28	4	
230	Gietzen et al.	1999	37	7	45	5	3	1.7	38	4	
284	Henein et al.	1999	20	6	60	22	—	—	—	—	
285	Kim et al.	1999	20	3	58	14	2.7	1.6	10	0	运动能力改善
235	Kuhn et al.	1999	62	6	54	6	—	—	—	—	
138	Nagueh et al.	1999	29	6	54	6	3.1	1.2	—	—	消融治疗后舒张功能改善
225	Faber et al.	2000	25	3	60	20	2.8	1.4	20	4	3例病人需再消融
				12	60	9	2.8	1.4			
				30	60	3	2.8	1.2			
228	Faber et al.	2000	162	3	77	12	2.8	1.3	9	2	应用心肌对比超声心动图
238	Lakkis et al.	2000	50	12	74	6	3	1.1	22	4	运动能力改善
286	Ruzyllo et al.	2000	25	3	85	36	2.8	—	28	0	
				6	85	32	2.8	1.2			
287	Boekstegers et al.	2001	50	4～6	80	18	2.8	1.9	10	0	
				12～18	80	17	2.8	—			
288	Flores-Ramirez et al.	2001	30	6	66	12	—	—	—	—	
289	Mazur et al.	2001	26	24	36	0	3	1	27	0	左心室肥厚逆转
不同治疗方法的比较											
290	Ommen et al.	1999	19例起搏治疗	3	77	55	2.9	2.4	—	—	手术组运动时间耗O_2量比起搏组好
			20例心肌切除术	14	76	9	2.8	1.3	—	—	
291	Nagueh et al.	2001	41例消融治疗	12	76	8	3.4	1.1	22	2	9例安置起搏器，患者1例死亡

(续 表)

Ref	作者	年	病例数	随访(月*)	1级压差	2级压差	NYHA心功能1级	NYHA心功能2级	并发症(%)	死亡率(%)	备注
			41例心肌切除术	13	78	4	3.1	1.2		0	1例安置起搏器,8例出现暂时性房颤,无死亡病例
244	Qin et al.	2001	25例消融治疗	3	64	24	3.5	1.9	24	0	两组转归相同
			26例心肌切除术		62	11	3.3	1.5	7	0	
245	Firoozi et al.	2002	20例消融治疗		91	21	2.3	1.6	15	5	手术组病人运动能力客观指标较好
			24例心肌切除术		83	12	2.4	1.5	4	5	

AAI. 心房感知心房抑制; AF. 房颤;CAD. 冠心病; DDD. 双腔起搏器; HCM. 肥厚型心肌病; LVH. 左心室; NYHA. 纽约心脏病协会; PIC. 心肌病起搏治疗。* 除非有其他注解

(一)总的治疗指南

总的治疗指南适用于所有的肥厚型心肌病患者。由于肥厚型心肌病是常染色体显性遗传性疾病,所以指南建议应该对所有患者的一级亲属进行超声心动图的筛查。对于患者一级亲属中的儿童和年轻成人应每3年进行超声心动图检查,而后延长为每5年。所有的肥厚型心肌病患者都应当避免从事激烈性活动和竞技性运动。可以从事低到中等程度的需氧运动。那些动态性左心室流出道梗阻的患者给予感染性心内膜炎的预防性治疗。而且应当指导患者在任何情况下都保持良好的容量平衡状态。

(二)药物治疗

药物治疗应当作为缓解肥厚型心肌病患者症状的首选治疗手段。药物治疗主要针对那些存在动态性左心室流出道梗阻的患者。

β受体阻滞药是症状性肥厚型梗阻性心肌病患者首选的治疗用药。β受体阻滞药治疗的益处在于:①降低运动时的心率水平;②使运动时左心室流出道的压力阶差减低;③缓解心肌需氧量较少所致的心绞痛症状;④改善舒张期心室充盈。急性血流动力学研究显示,β受体阻滞药可以抑制异丙肾上腺素和运动时产生的压力阶差的增加,但对静息状态下的压力阶差无影响。β受体阻滞药改善心绞痛,运动耐量和晕厥的临床研究证实对60%~80%的患者有效。但是,大约只有40%的患者将存在持续的症状改善。患者的猝死发生率并没有因为应用β受体阻滞药而明显降低。与应用于冠心病患者相比,其更多的通常是为了更大程度上缓解肥厚型心肌病患者的症状。β受体阻滞药的用量应不断调整直至患者静息状态下的心率达60/min,大概需要量相当于480mg的普萘洛尔(心得安)。

钙通道拮抗药同样对肥厚型心肌病有效。作为缺血诱发舒张功能异常调节因素的钙拮抗药的实验室研究提示,其可应用于肥厚型心肌病患者。理论上,钙拮抗药通过阻断钙离子内流不仅使心脏的变力和变时性降低,还可改善异常的舒张期左心室的舒张性。作为最长应用的钙通道拮抗药维拉帕米可以显著降低后负荷。在应用维拉帕米进行急性药物干预临床研究显示,其可以降低基础和诱发状态下压力阶差。与β受体阻滞药进行对照,应用放射性核素血管造影研究证实维拉帕米也可以改善心脏的舒张期充盈。短期的随访结果显示,维拉帕米可以改善20%~30%患者的运动耐量。与β受体阻滞药一样,长期的随访结果

显示，不到50%患者应用维拉帕米后将出现持续性的症状改善。钙通道拮抗药对心绞痛症状的改善超过了β受体阻滞药。通常用于缓解肥厚型心肌病患者的症状时需用大剂量的钙通道拮抗药。维拉帕米的用量应调整至患者静息状态下的心率达60/min，大概需要量为480mg/d。

也有一部分患者可能由于应用钙通道拮抗药使后负荷降低从而导致血流动力学恶化。这种血流动力学的恶化尤其好发于存在高流出道压力阶差和高心室舒张期充盈压的患者。有关应用维拉帕米的患者死于肺水肿的报道。

丙吡兰也可应用于治疗肥厚型梗阻性心肌病。它的负性肌力效应可以降低压力阶差和缓解临床症状。改善症状所需丙吡兰的剂量在300～600mg/d。在老年患者，抗胆碱能的副作用影响了它的有效应用。

症状性肥厚型梗阻性心肌病患者的标准化临床治疗是首选β受体阻滞药。β受体阻滞药应逐渐增加至理想剂量，即达到静息心率60/min的目标。如果患者由于乏力或其他副作用而不能耐受β受体阻滞药时，可以换用钙通道拮抗药，通常选用维拉帕米。如果存在严重的流出道梗阻和临床症状，在住院期间应在严密的监测下使用钙拮抗药。如果患者不能耐受大剂量的β受体阻滞药或钙通道拮抗药，以及严重的症状持续无改善的情况下，目前尚无资料显示联合使用两种药物优于单一用药。如果症状持续存在，丙吡兰可与β受体阻滞药或维拉帕米联合应用。在药物治疗无效的患者，应考虑其他的治疗选择，例如室间隔部分切除术，置入双腔起搏器或室间隔消融。

（三）室间隔部分切除术

肥厚型心肌病的外科治疗已在临床应用了40余年，目前包括已熟知的Morrow的肌切开术-肌切除术。这种手术现已明确作为缓解流出道梗阻的手段，而且成为治疗梗阻和药物严重治疗无效症状性患者治疗方法的“金标准”。

此手术的过程包括从沿主动脉切除近心段室间隔中段的一小部分心肌。这样可以使左心室流出道增大，明显的降低或完全解除左心室流出道的梗阻。对于并发继发于二尖瓣SAM的二尖瓣反流患者，部分心肌切除后也可消除二尖瓣反流。在某些情况下，更广泛的心肌切除是指室间隔切除的范围扩展至乳头肌水平。在那些存在乳头肌异常的患者，也可以切开和减少病变的乳头肌装置。二尖瓣成形术或皱襞和部分心肌切除的联合术，尤其可以应用于二尖瓣瓣叶变形或冗长的患者。

由于二尖瓣前叶致使流出道梗阻的肥厚型心肌病患者推荐实施二尖瓣置换术。但是，此手术仅在伴严重不能修复的器质性二尖瓣病变时使用。精细的部分室间隔切除术通常都能适用于重度梗阻患者，即使在室间隔厚度适度增加（16～19mm）时也可以使用。

目前，室间隔部分切除术的总手术死亡率不足5%。在经验丰富的中心，50岁以下或行单独室间隔心肌切除术患者的手术风险低于1%。在同时需要其他手术的老年患者风险会有所增加，例如主动脉瓣置换术、二尖瓣修补术、Maze手术或冠状动脉旁路手术。手术的并发症少。有报道显示可有心脏传导阻滞、室间隔缺损和主动脉瓣反流。但是，随着经验的不断积累和新手术技术的问世，这些并发症的发生率低于1%。这不仅有赖于外科的专业技术，也与术中能指导外科医师准确进行切除的经食管超声心动图的应用有关。经食管超声心动图能探查到局限性的二尖瓣反流或其他心脏结构的异常。

充足的室间隔部分切除术可以完全解除压力阶差，减少继发的二尖瓣反流，明确改善患者的临床症状。很多患者可以获得接近正常的运动量而进入正常的生活方式。对室间隔心肌切除术患者已有超过数十年的长期随访结果。术后患者的症状和运动量可长期改善。术后流出道梗阻缓解的患者将不再形成流出道梗阻。队列的研究证据显示尤其是实施室间隔心肌切除术的重度流出道梗阻的年轻患者，死亡率明显减低，但是尚无随机临床试验对此进行证实。

（四）双腔起搏器

对于症状性肥厚型梗阻性心肌病的患者，双腔起搏器置入是一个创伤性较小的治疗方法。一部分患者通过右心室心尖部起搏可以降低流出道的压力阶差，推测其原因可能是由于减轻了收缩期室间隔基底段向左心室流出道的突出从而改变心室的收缩功能。也可能存在连续起搏增大的左心室腔产生的慢性重构效应进一步减轻了流出道的梗阻。

应用起搏器治疗肥厚型梗阻性心肌病患者时应考虑到技术因素。除了起搏心室外，为了维护心房收缩对血流动力学的重要作用，心房的起搏和感知也同样重要。为了获得最佳的血流动力学状态，必须调整达理想的房室延迟（图 77-19）。房室间期过短将导致舒张期充盈异常，左心房压增高和前负荷降低。房室延迟时间过长将引起完全性右心室提前激动，此时流出道压力阶差的下降并不理想。我们必须认识到，将起搏电极放置在右心室心尖部可以获得降低流出道压力阶差的最佳效果。

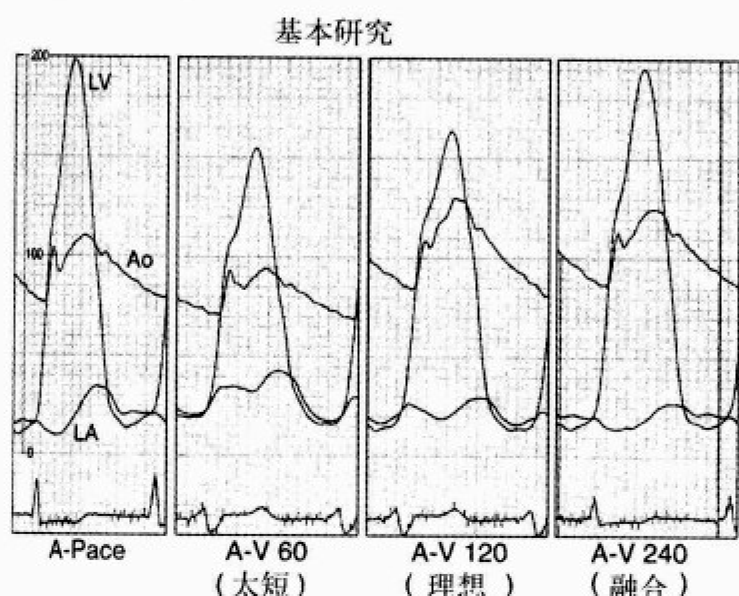


图 77-19 肥厚型梗阻性心肌病患者房室顺序起搏时的心导管研究，显示不同房室（AV）间期的效果

图示左心室（LV）压，主动脉（Ao）压和左心房（LA）压。在基础状态下的（心房起搏），接受心房起搏方式的患者呈现天然的房室间前向传导。此时出在左心室流出道梗阻，压力阶差 13.3kPa（100mmHg）。左中图．患者接受房室间期为 60ms 的房室起搏方式。这个间期过短以至于二尖瓣一开始关闭即出现心房收缩，从而导致左心房压增高。尽管此时压力阶差降低，但是由于左心室前负荷下降导致主动脉压降低。右中图．理想的房室间期为 120ms。此时压力阶差下降到 4.7kPa（35mmHg）。右图．房室延迟达 240ms。此时可出现前向传导和起搏伴不完全预激的 QRS 综合波的融合。左心室流出道的压力阶差达 8.0kPa（60mmHg）

当几个队列临床试验的结果证实此种治疗方法能够使 90％以上的患者改善流出道压力阶差和缓解临床症状时，人们开始钟情于肥厚型心肌病的双腔起搏器治疗。但是，此后更严格的研究显示双腔起搏器的有效性低于既往的研究。在采用了联合双盲安慰剂组的"随机过程"的临床试验中，由生活质量评分方法评价在起搏或非起搏的一段时期后患者症状的改善基本相似。在肥厚型心肌病患者进行起搏治疗的过程中主观判断症状改善，但缺乏运动能力改善的客观依据。在有或无连续性起搏期间，运动能力的客观测定无显著性差异。在起搏期间可使流出道压力阶差全部下降，但是这种降低仅为基础状态下的 25％～40％，而室间隔心肌切除术可达 80％～90％。因此，在有些研究中连续起搏后平均的流出道压力阶差仍维持在 6.7kPa（50mmHg）或更高水平。

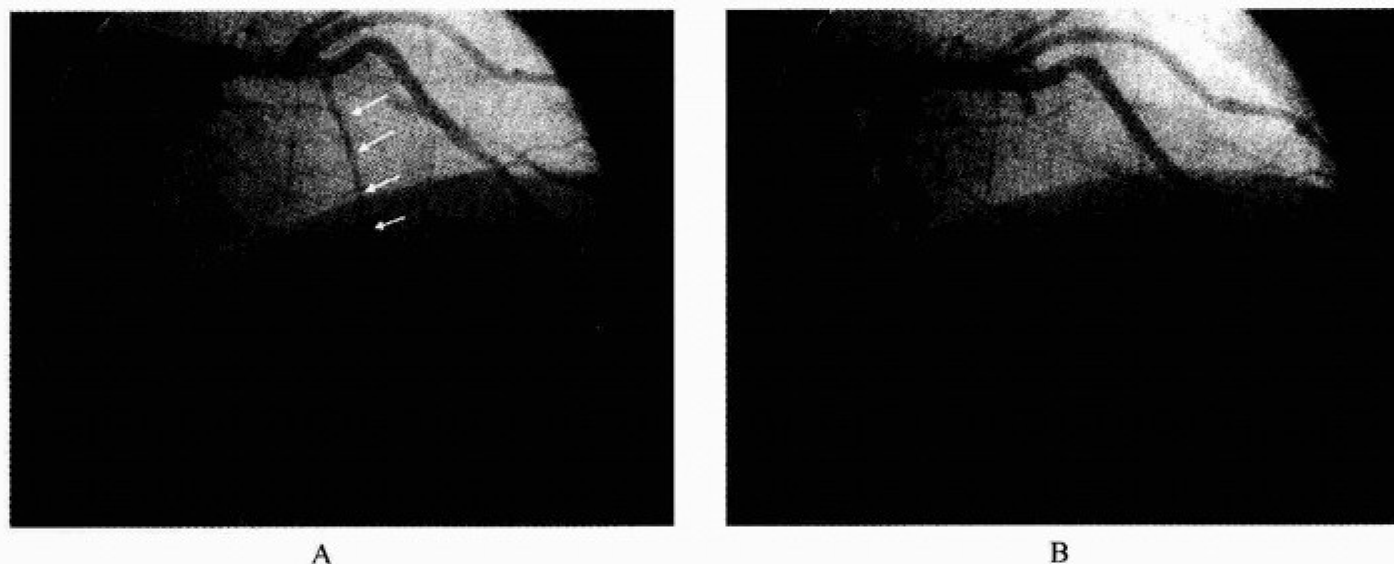
尽管有些不令人满意的试验结果，但是也有一些患者对双腔起搏器反应良好。大约 40％的患者置入双腔起搏器后出现持续性的症状改善。症状改善的程度明显低于其他有创的治疗手段。有 10％～20％的患者可以同时缓解症状，降低流出道压力阶差和客观改善运动耐量。但是，目前尚没有一个指标能够识别出将从双腔起搏器获益的患者。因此，双腔起搏器仅用于那些其他治疗方法存在高危险性的患者，例如存在多种并发症的老年患者。双腔起搏器的其他适应人群还包括显著心动过缓的患者，在这些患者起搏器的应用可以为加大临床药物治疗保驾，或者是自动除颤作为主要治疗的患者。

（五）室间隔消融术

乙醇室间隔消融术是一个新的治疗方法，它是应用 100％的乙醇注入室间隔第一穿隔动脉产生可控的近心侧室间隔心肌梗死。而后室间隔基底段的重构将导致流出道梗阻的减轻，甚至消失。此项技术属于一项经皮冠状动脉的介入治疗，它应用了用于治疗心包脏层冠状动脉疾病时的标准球囊（图 77-20 和图 77-21）。

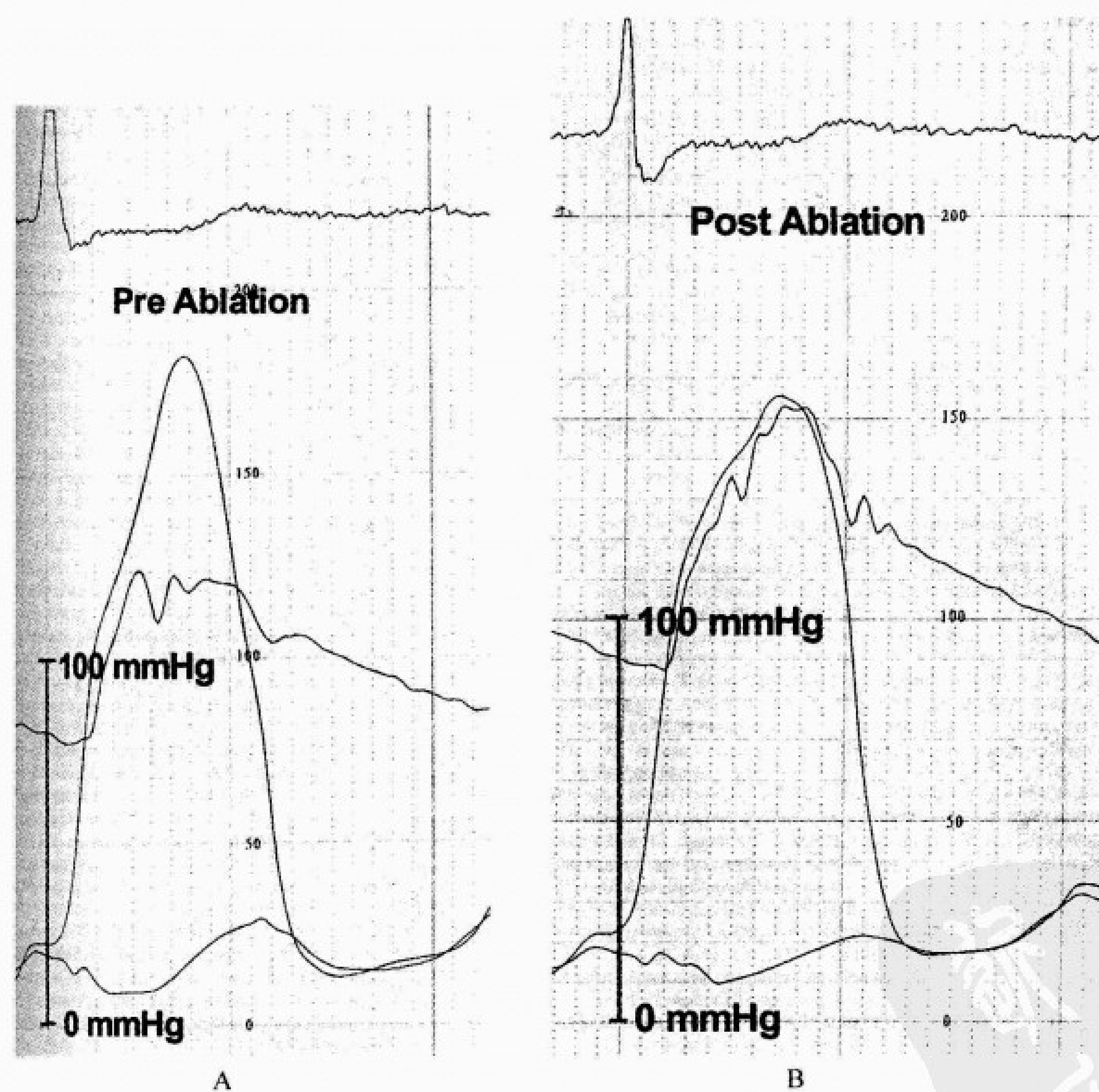
几个中心最初的研究结果显示了室间隔消融术令人关注的短期效果。流出道压力阶差平均降低从 8.0～9.3kPa（60～70mmHg）到少于 2.7kPa（20mmHg）。大多数患者症状改善。也有报道患者运动耐量的客观指标明显改善。对于静息时存在左心室流出道梗阻以及诱发梗阻的患者，室间隔消融术后均可使症状改善。

室间隔消融术主要的并发症有完全性心脏传导阻滞。在早年，行室间隔消融术患者中有 30％～40％可发生心脏传导阻滞。但是，随着技



A　　　　　B

图 77-20　乙醇室间隔消融术



A　　　　　B

图 77-21　乙醇室间隔消融术

左：消融术前心导管插入术：左心室血流阻塞 60mmHg

右：隔膜消融后，左心室血流通道的梯氏上升完全消除

术的进步,完全性心脏传导阻滞的发生明显减少。技术的革新包括应用选择性小剂量的乙醇和在心肌对比超声心动图的指导下手术。在一些研究中,需要永久性起搏器治疗的完全性心脏传导阻滞的发生率降至15%以下。

室间隔消融术其他的并发症包括冠状动脉夹层,由于"溢出"的乙醇入其他冠状动脉所致的大面积心肌梗死、室间隔缺损和心肌穿孔,术中也可见发生难治性室颤。这些并发症的确切发生率不详,但它们最常见于经验较少的中心,以及低血容量的患者,因此在文献中未见报道。晚期并发症如完全性心脏传导阻滞或室性心律失常可发生在术后10~12d。这些更晚期并发症的发生率也不祥。

尽管室间隔消融术相对于室间隔心肌切除术而言是一项有吸引力的导管技术,但是其在肥厚型心肌病患者治疗的最终地位仍不清。室间隔消融术是否可与室间隔心肌切除术相比仍有争议。心肌梗死的产生可能产生长期的损害作用。肥厚型心肌病患者易发生室性心律失常,那么心肌梗死是否会增加心律失常的易感性尚未知。此外,心肌梗死后的负性心室重构也是另一个潜在的原因。如今,有<5年的临床随访研究,但是不足以推断它可能产生长期的损害影响。

有人担心此项技术可能在不了解这一复杂潜在疾病过程的中心进行。患者可以考虑实施室间隔消融术,但可能有不适于此手术的其他解剖学或病理生理学异常,例如固定的主动脉瓣下狭窄、并发原发性二尖瓣病变或乳头肌装置异常。在近几年,此方法在临床大量的应用,主要是由于室间隔消融术创伤性小故指征有所放宽。目前尚无证据显示此项技术可应用于除症状严重而充足药物治疗无效患者以外的任何情况。

(六)非梗阻性心肌病的治疗

前面介绍了左心室流出道梗阻患者的治疗。很少有人了解非梗阻性患者的治疗,这些患者主要的病理生理学异常是严重的舒张功能不全。利尿药可以降低增高的充盈压。β受体阻滞药和钙通道拮抗药都可以改善舒张功能。其中维拉帕米改善舒张功能不全的效果更好。心脏移植手术是对常规治疗方法无效的有症状患者的惟一选择。肥厚型心肌病的动物实验和正在进行的人体临床试验证实,ACEI、血管紧张素Ⅱ受体拮抗药、他汀类药物和钙通道拮抗药是有应用前景的新的治疗方法。

(七)妊娠

所有希望妊娠的肥厚型心肌病患者都应当进行有关疾病对下代遗传的产前咨询,并由对高危妊娠和心脏病的专家随诊。通常,在怀孕前无严重临床症状的肥厚型心肌病的患者,都可以很好的耐受妊娠。这是一部分因为妊娠过程中导致的血容量增加。如果患者应用了β-受体阻滞药或钙通道拮抗药,那么这些药物在妊娠过程中可继续应用。除此之外,如存在肺充血,可食用小剂量的利尿药。尚没有证据显示妊娠将增加猝死的危险性。生产及分娩过程需在高危中心对心脏病谨慎地监护下进行。

(八)猝死的干预

未预期的猝死是肥厚型心肌病患者最具灾难性的并发症。猝死最常发生于无症状或仅有轻微症状的患者,其中主要累及年轻患者。但是,易于发生猝死的患者仅占疾病总人群的一小部分。因而,研究主要关注如何识别猝死的高危患者。

肥厚型心肌病患者中有猝死高危险性的患者有以下几个临床特点。他们既往有心脏停搏或自发性持续性室性心律失常。肥厚型心肌病患者中,存在早年猝死家族史的患者具有猝死高危性,尤其多次发生者。其他预测性较低的标准包括不明原因的晕厥、非持续性室性心律失常、运动的血压反应异常和左心室极度肥厚。

基因型分析可以作为预后分层的指标,尤其是因为特异性突变可以预测预后的好坏。但是,这些研究涉及的基因型的家族相对较少。这些有关基因型对整体肥厚型心肌病患者进行预后分层的研究结论仍有待证实。

在目前,尚没有一种抗心律失常药能改善肥厚型心肌病患者的存活率。在回顾性的非随机临床试验显示,胺碘酮可以改善年轻肥厚型心肌病患者的存活率。但是,由于长期使用胺碘酮潜在的毒性副作用,在年轻的患者中也许危险性超过了临床获益。目前,为了预防室性心律失常引发的猝死,置入自动除颤器是最有效和可靠的治疗方法。因此,那些存在猝死高危险性的患者都应当置入自动除颤器。对于既往有心脏停搏或自发

性持续性室性心动过速的患者应强烈推荐。在其他的患者，应根据总的临床情况和其他危险因素对患者进行综合评价。

十、结　论

肥厚型心肌病是一个困扰了心脏病学者们数十年的饶有兴趣的疾病类别。如今，已达成共识的是肥厚型心肌病是一个遗传性肌小节病变。本病是高度异质性的疾病，具有多种病理学、病理生理学和临床过程。肥厚型梗阻性心肌病的治疗已介绍，而且每一种治疗方法的长期随访有助于确定患者的最佳治疗。基因学的发现向我们提出有关患者诊断和预后的重要问题。遗传模型提供我们机会确定实施什么样的治疗，是抑制生长因子或它的信号旁路，还是削减肥厚和纤维化的程度。这些动物模型结果向人类治疗的拓展，以及最终掌控异常基因组的能力是进一步治疗的基础。

参考文献(略)

见本书所附光盘



第 78 章　限制型、闭塞性和浸润性心肌病

Brian D. Hoit/Darryl Miller

（谢　峰　译）

一、限制型心肌病 / 1824
(一)限制型心肌病的定义 / 1824
(二)限制型心肌病临床特点 / 1824
(三)查体所见 / 1825
(四)诊断/影像学表现 / 1825
(五)心导管检查 / 1827
(六)限制型心肌病的治疗(一般原则) / 1828
二、特发性限制型心肌病 / 1829
(一)心肌疾病 / 1829
(二)心内膜心肌疾病 / 1834

一、限制型心肌病

(一)限制型心肌病的定义

1995 年世界卫生组织/国际心脏病联盟(WHO/IFSFC)专题小组依据病理生理学的主要变化对心肌病进行了分类。同时他们还认为,如有可能,应按病因学和病原学进行分类。虽然此定义可将原发性心肌病与其他影响心肌的病理过程,诸如缺血性、高血压性、瓣膜性、先天性心脏等疾病区分开来,但 WHO/IFSFC 的分类法目前尚有争议。最初由 Goodwin 提出的临床病理分类法与前述分类法相似,即分为扩张型或充血型、肥厚型、限制型三型。限制型心肌病系特发性或全身性心肌疾病,其特点为心脏充盈功能受限,左心室和右心室容量正常或减少,收缩功能正常或接近正常。因而,其临床和血流动力学表现类似于缩窄性心包炎(即静脉压升高,伴明显的 X、Y 降支,左心室大小正常或缩小,肺淤血)。限制型心肌病可以是非浸润性的,也可以是浸润性的;可以伴心室闭塞,也可以不伴心室闭塞;浸润可以是间质性的(如淀粉样变、结节病),也可以是细胞性的(如血色病)。

限制型心肌病在临床心脏病学中之所以非常重要基于若干原因:首先,这些心肌疾病是舒张型心力衰竭的集中体现;因此,心室舒张顺应性异常及心室充盈受损构成该病的病理生理学核心部分,而主要临床和血流动力学表现则为充血和心室舒张压增高。其次,限制型心肌病的血流动力学和临床表现与缩窄性心包炎极为相似。与限制型心肌病不同的是缩窄性心包炎可经外科手术治愈。因此,误诊可导致严重后果。第三,限制型心肌病可以表现为室内传导延迟、心脏传导阻滞,或表现为骨骼肌疾病,常使诊断困难。第四,限制型心肌病的诊断标准并未被普遍接受,且若干形态学表现与肥厚型心肌病相互重叠,从而对传统分类概念提出了挑战。第五,在检测限制型心肌病的病理生理学、形态学以及预后方面,全面的超声多普勒估价已成为重要的非损伤性方法。

(二)限制型心肌病临床特点

心肌(或心内膜下心肌)受累以及心室闭塞可以孤立存在,也可与全身性疾病或医源性疾病并存(表 78-1)。因此,从最严格意义上讲,限制型心肌病不一定都是心肌的原发性疾病。无论何种病因,使用何种名称,也无论心肌病变过程的性质

表 78-1 限制型心肌病的分类

心肌性	心内膜心肌性
1. 非浸润性心肌病	1. 闭塞性
特发性	心内膜心肌纤维化
家族性	嗜酸细胞增多综合征
弹性纤维假黄瘤	2. 非闭塞性
硬皮病	类癌
2. 浸润性心肌病	恶性肿瘤浸润
淀粉样变	医源性(放射,药物)
结节病	
Gaucher 病	
3. 贮积病	
血色病	
Fabry 病	
糖原贮积症	

如何,限制性心肌病患者的心室是小(一般＜110ml/m²)而僵硬的,从而限制了心室的充盈。虽心脏收缩功能正常或接近正常,但心室舒张压、颈静脉压以及肺静脉压均增加。在典型的病人,左心室充盈压可超出右心室充盈压 0.7kPa(5mmHg)以上,但如果这两个心室的顺应性受到的影响相同,则可见到舒张压平衡的表现,以及右心室和左心室舒张早期压力曲线的"平方根"样下陷和平台现象。尤为重要地是,缩窄性心包炎的血流动力学的表现也极为类似。而且,心房压力增高导致病人出现体循环和肺循环淤血的症状(呼吸困难、端坐呼吸、水肿、腹部不适等),以及相对的心室充盈不足,造成心排血量降低和疲劳症状。在患有全身性疾病的限制型心肌病病人,心脏症状可以成为主要表现,或掩盖了与其他脏器病变的症状。在缩窄性心肌病的病人,右心室收缩压一般较低[＜5.3kPa(40mmHg)],右心室舒张末压大于右心室收缩压的 1/3,这种表现与限制型心肌病病人正好相反,但这些区别远非绝对。

(三)查体所见

晚期限制型心肌病病人呈现心力衰竭的症状和体征,但无心脏增大。体格检查可发现体循环和肺循环压力增高。颈静脉波显著抬高,突出的 X 波,特别是突出的 Y 降支具有特征性。在重症病人,由于每搏量减少及心动过速,可出现低脉冲容量表现。心尖搏动无移位,可有房室瓣反流的收缩期杂音,可听到充盈音,说明舒张早期快速充盈的突然中止;S_4 也可以存在。此外,肝大、腹水以及外周水肿也是常见的临床表现。

(四)诊断/影像学表现

常见的心电图(ECG)异常表现有:异常电压、房性与室性心律失常、传导异常。这些异常在浸润性心肌病尤为常见。如限制型心肌病源于淀粉样浸润,则通常表现为低电压(图 78-1)。在特发性限制型心肌病和心脏淀粉样变病人,心房纤颤也很常见。

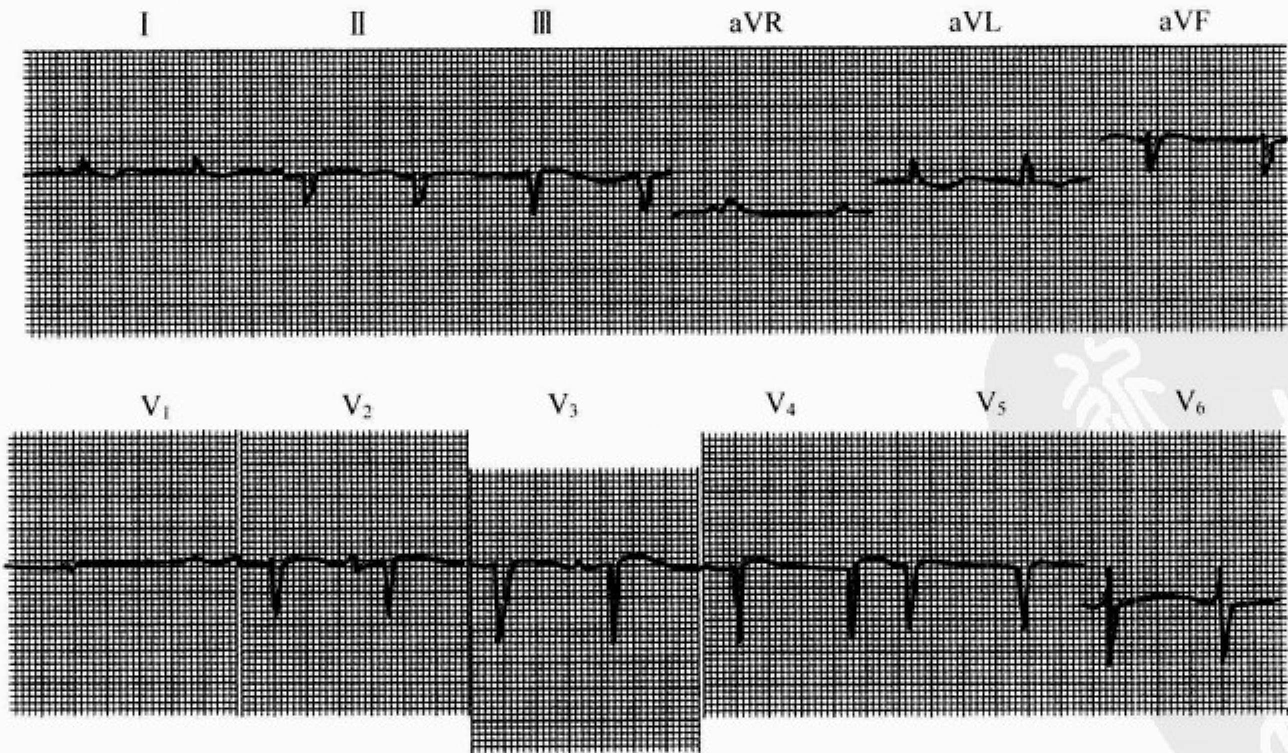


图 78-1 淀粉样变病人的心电图

请注意低电压表现,这与超声心动图的左心室室壁增厚的表现恰好相反

胸部放射线检查通常显示心室大小正常，但因心房扩大及心包积液，心影可有增大。也可有胸腔积液及肺淤血的征象。

超声心动图虽无特异性表现，但可以除外引起心衰的其他更为常见病因。虽心室收缩功能一般正常，但可发现舒张功能的异常，从松弛异常发展至充盈受限。

心脏 MRI 可帮助区别不同类型的心肌病。例如，血色病引起的心肌病由于铁的沉积而产生非常低的信号强度。MRI 在区分限制性和缩窄性的疾病方面也极为有用(参见后述)。

心内膜活检偶尔用于重度限制性/缩窄性生理学改变的病人，因为它可以识别某些特异性限制型心肌病病人，可避免不必要的开胸手术。

与缩窄性心包炎的鉴别：限制型心肌病和缩窄性的心包炎的鉴别依然具有挑战性。这两种疾病的区分极为重要，因为治疗方法截然不同。缩窄性心包炎需要外科治疗，且通常可以治愈，而限制型心肌病则使用内科疗法。虽然若干临床，影像和血流动力学的特点是有助于区别限制型心肌病与缩窄性心包炎，但许多征象交叉存在，诊断极易混淆，(表 78-2)。区别两种疾病的病理生理学基础包括：①胸内压至心室的传输(缩窄性心包炎因心包僵硬致使压力传递受限，而限制型心肌病则不然)；②舒张期心室压力-容量关系的主要决定因素(在限制型心肌病是心室顺应性，在缩窄性心包炎是心包顺应性)；③在限制型心肌病涉及室间隔病变，而在缩窄性心包炎涉及心室相互依存的容量。

表 78-2　限制型心肌病与缩窄性心包炎临床及血流动力学鉴别要点

	限制型心肌病	缩窄性心包炎
病史	累及心脏的全身性疾病，多发性骨髓瘤，淀粉样变，心脏移植	急性心包炎，心脏手术，放射疗法，胸部外伤，累及心包的全身性疾病
胸部 X 线片	无钙化征象，心房明显扩大	有钙化，心房中度扩大
ECG	束支传导阻滞，房室传导阻滞	复极异常
CT/MRI	心包正常	心包增厚(>4 mm)
血流动力学	舒张压不相等，呼吸对舒张压作用一致	舒张压相等，下陷和平台
活检	纤维化，肥厚，浸润	正常

最近，多普勒技术(频谱多普勒、彩色 M 型以及组织多普勒显像)可确定跨瓣充盈的特性，因而在临床区别缩窄性心包炎和限制型心肌病方面起了重要作用。图 78-2 展示了这些多普勒血流类型以及与呼吸相关的变化。在正常人，二尖瓣血流的早期充盈波(E)大于舒张晚期的心房收缩波(A)，呼吸时这两个波都没有明显变化。相反，当吸气时三尖瓣血流的 E 和 A 速度则轻微地增加。LV 舒张早期的减速时间为 150～240ms，LV 等容松弛时间为 70～110ms。肺静脉血流一般为双相，收缩波(S)较大，舒张波(D)较小；呼吸时波形变化很小，心房收缩的逆向波一般很小。肝静脉血流由较大的 S 波和较小的 D 波组成，每个波之后伴有很小的逆向波(Vr 和 Ar)。当呼气时，S 和 D 波减小及 Vr 和 Ar 增大。组织多普勒显像(DTI)显示明显的舒张早期纵向轴速度(Ea>8cm)和较小的心房收缩速度(Aa。)彩色 M 型(VP)舒张早期 LV 充盈斜率>45cm/s。在限制型心肌病病人，二尖瓣血流表现为 E/A 比值增加(>2)，减速时间缩短，等容松弛时间缩短(“限制性”充盈图形)，且没有呼吸变异。三尖瓣血流表现为 E/A 比率增加，没有呼吸变异、减速时间缩短，等容松弛时间缩短，而吸气时间则进一步变短。肺静脉血流 S/D 比率<1，心房逆向波增加(图 78-1 没显示)，只有很小的呼吸变异。肝静脉血流 S/D 比率是<1，吸气时逆向波很明显。组织多普勒仪显像显示 Ea 突然减低(<8cm/s)，彩色 M 型传播速度为<45cm/s

在缩窄性心包炎，二尖瓣和三尖瓣的血流也具有“限制性”的特点，但与限制型心肌病不同，这两个瓣膜的血流有明显呼吸变异。呼气时，等容松弛时间缩短。肺静脉血流的S/D比率<1，呼

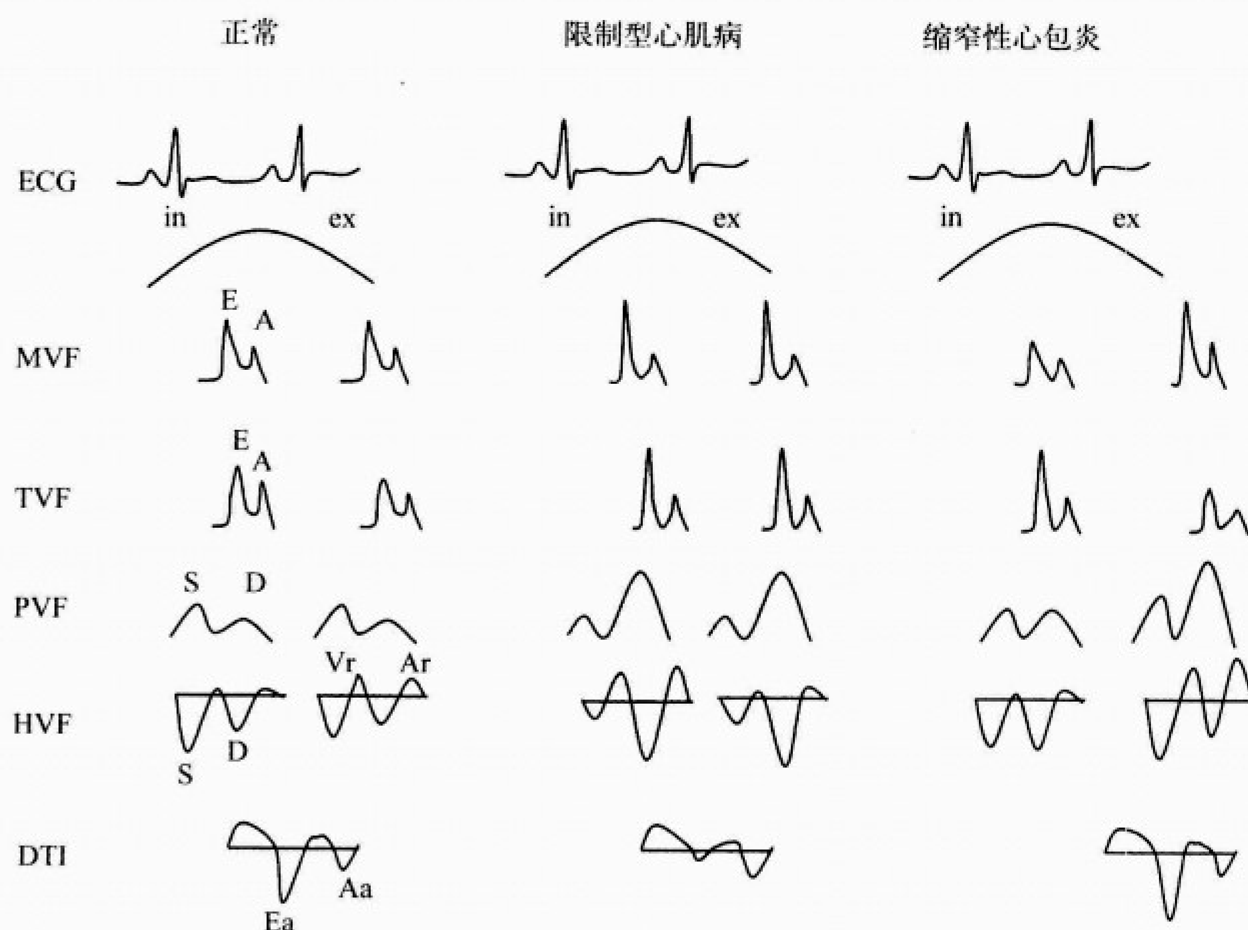


图 78-2 正常人、限制型心肌病及缩窄性心包炎在吸气(in)和呼气(ex)时多普勒血流示意图

E. 舒张早期充盈；A. 心房收缩期充盈；S. 收缩期血流；D. 舒张期血流；Vr. V 波反向血流；Ar. 心房收缩期反向血流；Ea. 舒张早期组织流速；Aa. 舒张晚期组织流速；MVF. 二尖瓣血流；TVF. 三尖瓣血流；PVF. 肺静脉血流；HVF. 肝静脉血流；DTI. 组织多普勒显像

气时流速增加(特别在舒张期)，造成在 S/D 比率的进一步减低。与限制型心肌病相比，肝静脉的反向血流发生在呼气时，DTI 显示舒张早期组织速度(Ea)，正常，二尖瓣跨瓣传播速度＞45cm/s。

尽管人们对限制型心肌病与缩窄性心包炎的鉴别颇感兴趣，且鉴别本身也具临床价值，但目前多普勒指标尚无统一的特征性表现，特别是静脉血流的波形更是如此。而且，尚缺乏有关这些多普勒检查敏感性和特异性的严谨研究，病例数也相对较少。因而，确诊仍有赖于所谓“特征性表现”的多寡，并结合临床资料及其他影像检查的综合判定。

核素心室造影的左心室舒张功能指标或许可以区别缩窄性和限制型心肌病，但对左心室充盈的测量，如高峰充盈率，到达峰值的时间及其各种充盈分数均需特别关注技术细节。核素心室造影技术有若干重要限制：需要稳定的心率，缺乏静脉血流指标，以及不能观察呼吸对心内血流的影响。MRI 和 CT 可用于精确测定心包厚度(图 78-3)；心包＞4.0mm 即可将两者区别。

最近初步资料表明，缩窄性心包炎伴有严重的自主神经系统功能异常，而且影响到所有自主神经节段，而限制型心肌病自主神经系统的异常，则局限在副交感神经的传出通道。介入性血流动力学检查可能有帮助。偶尔须进行组织学诊断。

临床和实验室检查，包括影像学和病理学检查，可以出现缩窄型心包炎和限制型心肌病夹杂在一起的结果，这两种疾病的确可以并存(如纵隔照射后或冠脉旁路移植术后)。在这些情况下，进行非手术治疗还是外科治疗需要临床经验判断。

(五)心导管检查

大多数限制型心肌病病人应该认真考虑接受右心和左心导管检查，以利诊断及估计病变程度；对某些病例还可行心内膜活检以确定病因。如同对缩窄性心包炎检查一样，要格外注意获取高质量的压力曲线，调节恰好的增益和最佳效能(阻

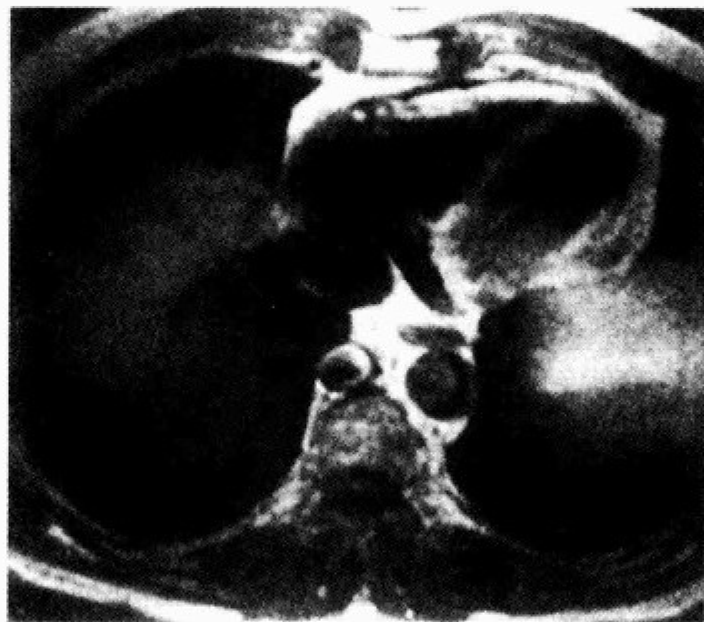
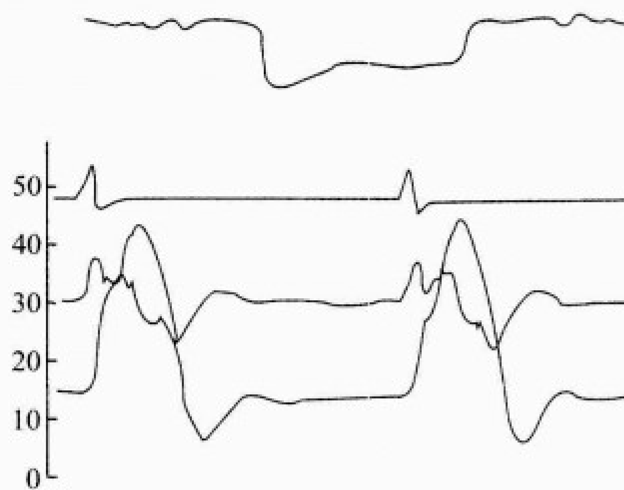


图 78-3　磁共振显像显示高密度(白色)心包脏层与纵隔脂肪之间,右心室前方的正常心包表现为低密度线(黑色)

尼),注意各种细节如传感器高度、仪器的效准等。静脉压明显增高,心房 Y 降支下降得深而快。吸气时,右心房 V 波降支变深、变陡、变尖,而其他静脉波和平均心房压在整个呼吸周期则没有变异。右心室收缩压通常在 35～45 mmHg,舒张早期的特点为很深且锐利的下陷,随后为一平台,在此平台期间右心室压力没有进一步的增加(图 78-4)。这些血流动力学的特点与缩窄性心包炎一致,从而混淆诊断。肺动脉压轻度增高,肺动脉舒张压比肺毛细血管楔嵌压仅高数毫米汞柱。肺毛细血管楔嵌压与右心房压一致,更加类似缩窄性心包炎的血流动力学。左心室充盈压如高于右心室充盈压则强烈提示限制型心肌病而不是缩窄性心包炎。左心室收缩压正常,而舒张压的异常与右心室相同(图 78-4)。

左心室造影通常显示射血分数正常,无明显的节段性室壁运动异常。心内膜心肌活检是许多限制型心肌病检查的完整部分。当与缩窄性心包炎的鉴别特别困难时,心肌活检可证实有无心肌病,并确定限制型心肌病的病因(如淀粉样变),或(由于组织学变化不明显)建议手术探查,即使没有心包增厚征象。

限制型心肌病和缩窄性心包炎之间冠脉血流动力学的异同也有描述。在限制型心肌病和缩窄性心包炎的患者,冠脉舒张期的减速加快,充血血流峰速降低,冠脉血流储备减少。血流速度加快



左心室和右心室

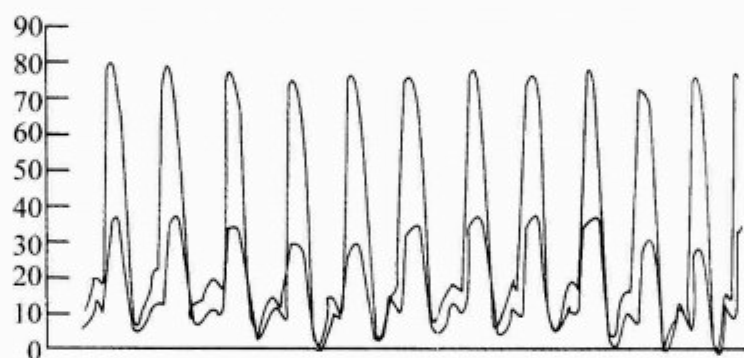


图 78-4　淀粉样变病人的右心血流动力学资料和压力图

上图:高保真导管记录的淀粉样变病人的右心血流动力学资料。自上向下的记录图为呼吸计、心电图、右心室(RV)dp/dt 和 RV 压力。注意特征性下陷-平台图形。下图:另一心脏淀粉样变病人右心室和左心室同时记录的压力图。此病人没有典型的下陷-平台图形,但在吸气时左心室和右心室的舒张压平衡

是区别的特点,与限制型心肌病相比,缩窄性心包炎的舒张期血流减速更快。

(六)限制型心肌病的治疗(一般原则)

除了下述的某些情况外(“特异性限制型心肌病”),限制型心肌病的治疗是经验性治疗,主要针对舒张期心力衰竭。降低心室舒张压可明显改善肺循环和体循环充血,鉴于心室压力-容量关系的急剧变化,以及通常需要维持较高的心室充盈压,故利尿药应慎重使用。血管心室扩张药可能会损害心室充盈,也应谨慎使用。某些学者在肥厚型心肌病使用钙通道拮抗药,以改善心室顺应性,但在限制型心肌病并未证实有此作用。心房纤颤会潜在地恶化心室充盈功能,因此维持正常窦性心律至关重要。不过,地高辛具有潜在的致心律失常作用,故应慎用,特别在淀粉样变的病人更要小

心。在伴有房颤、瓣膜反流和低心排血量的病人，可使用 Warfarin 抗凝，因在这类病人并发血栓栓塞的概率较高。

二、特发性限制型心肌病

表 78-1 介绍一种很有用的限制型心肌病分类方法。这一方案根据心脏主要受累的部分来分类（即心肌受累还是对心内膜下心肌受累）；心肌疾病被划分成非浸润性、浸润性和贮积病。心内膜下心肌疾病被分成闭塞性（心内膜纤维化和嗜酸细胞增多综合征）和非闭塞性（类癌、浸润性和医源性）。

（一）心肌疾病

1. 非浸润性心肌病

（1）特发性和家族性限制型心肌病：虽然普遍认为特发性限制型心肌病不具家族倾向，但最近已有若干小家族的报道。这类心肌病的表现型随常染色体显性遗传和隐性遗传而变换不定。尚无特发性限制型心肌病大宗家族基因关联的研究。目前仅有一个致病基因已被识别，即结蛋白基因（DES），位于染色体 2q35。与肌间线蛋白有关的肌病是一组与常染色体显性遗传性肌病不同的病变，其特点是肌间线蛋白在骨骼肌和心肌内沉积，导致骨骼肌病变和心脏传导系统异常。在肌间线蛋白相关的肌病中，限制型心肌病是一种相对少见的表现形式，在 Des 基因上肌间线蛋白的突变也可引起扩张型心肌病。心内膜活检显示的心肌细胞肥大和纤维化是特发性限制型心肌病的特征，而缺乏肌细胞排列紊乱则是与肥厚型心肌病的重要病理学区别。然而，一种重叠综合征已见报道，其特点为：具有生理学意义的限制型和心肌肥厚的证据，但超声心动图没有肌细胞排列紊乱和左心室肥厚的表现。此外，最近有人假设，原发性限制型心肌病和肥厚型心肌病也许代表了同一基因的疾病的不同表现形式。原发性限制型心肌病与心脏淀粉样变超声心动图的鉴别点（须结合临床表现）是，后者左心室室壁增厚。这两种疾病（一般均称为限制型心肌病），心室内径均正常或缩小，收缩功能不定，心房内径增加。

二维和多普勒超声心动图是诊断原发性限制型心肌病可靠的非创伤性技术。小儿和成人的原发性限制型心肌病均表现为二尖瓣舒张早期“E”峰速度明显增高、肺静脉心房收缩逆向“A”峰速度以及间期增加，二尖瓣减速时间缩短（图 78-5）。无论是限制型心肌病还是缩窄性心包炎，CT 和 MRI 心室充盈受限的现象（右心房扩大，腔静脉扩张）均很常见。根据组织特性的表现，MRI 可对原发性心肌病与淀粉样变作出鉴别诊断。

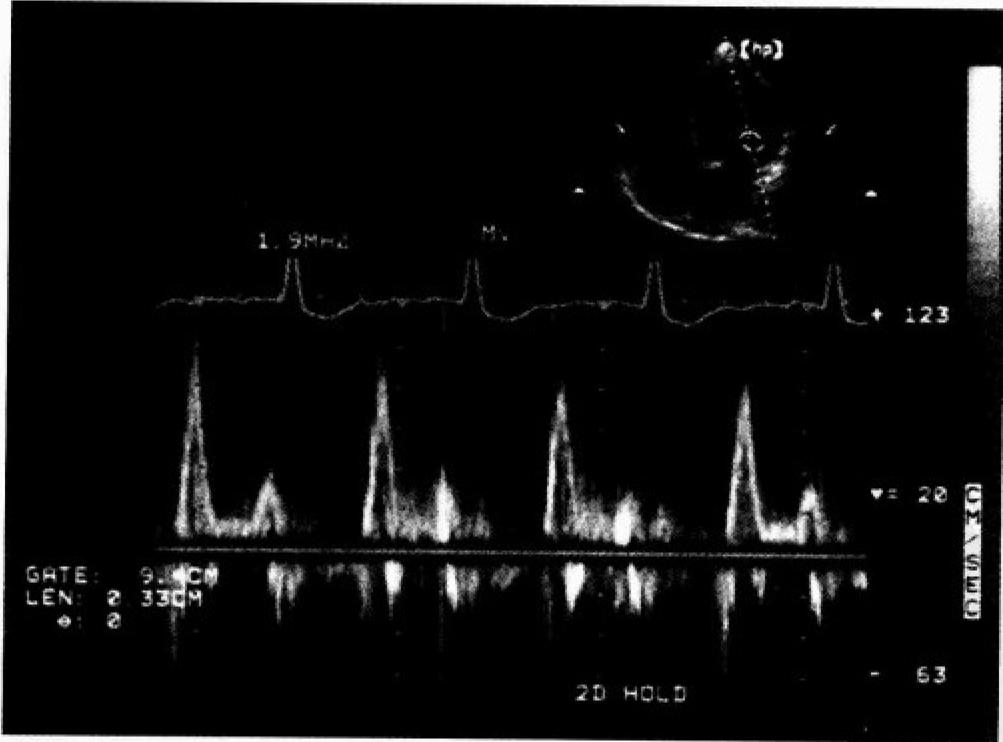


图 78-5　特发性限制型心肌病的二尖瓣多普勒血流

注意明显增高的舒张早期波形

真正的特发性限制型心肌病的预后很难确立，因为以往此类研究包括了高血压、冠状动脉疾病、心室扩大和心室肥厚的病人。虽然特发性限制型心肌病最初的病程经过较长，但在年长的病人（特别是男性）有不断加重的体静脉和肺静脉充血、心房纤颤以及左心房的明显扩大（>60mm）的体征者，其预后会很差。这组病人，Kaplan-Meier 5 年的生存率为 64%，而期望生存率为 85%。

(2)弹性纤维假黄瘤（Pseudoxanthoma Elasticum）：弹性纤维假黄瘤是一种罕见的遗传基因异类的疾病，其特点为皮肤、眼、消化道、心血管系统的弹性纤维破碎和钙化。心内膜弹力纤维增生引起限制型心肌病并不多见（图 78-6），而这些病人的主要问题是冠状动脉病导致过早夭折。

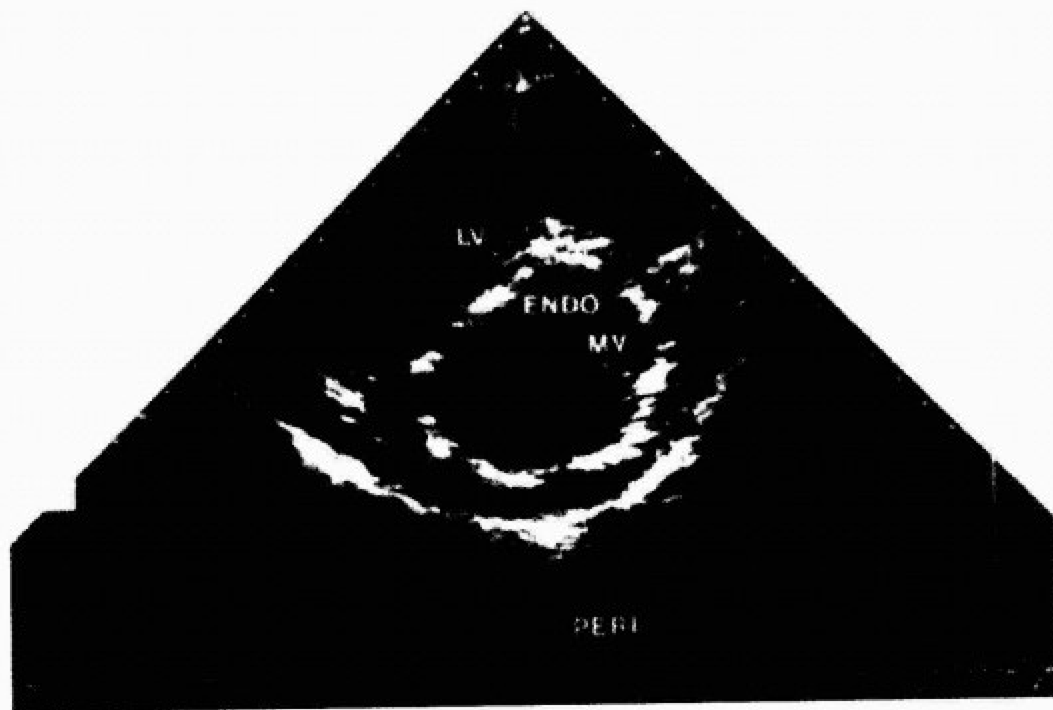


图 78-6 弹性纤维假黄瘤病人的二尖瓣(MV)水平左心室(LV)短轴图

注意心内膜（ENDO）钙化及心包（PERI）的强回声带。用荧光镜检查心内膜钙化清晰可见

LV. 左心室；ENDO. 心内膜；PERI. 心包；MV. 二尖瓣

(3)进行性全身性硬皮病：尸检发现，大多数硬皮病病人的两个心室均有片状分布的心肌纤维化。超声心动图显示非高血压性左心室增厚，以及左心室功能不全。不过，因限制型或扩张型心肌病引起心力衰竭较为罕见，心包受累和心电图异常（传导阻滞，室上性和室性心动过速、伪心肌梗死图形）很常见。肺动脉高压是硬皮病发病和病死的主要原因。

2. 浸润性心肌病

(1)淀粉样变：淀粉样变是一种全身性疾病，其特点为线样坚硬无分叉的淀粉样蛋白在多器官（即心脏、肾脏、肝脏和神经）的间质中沉积。淀粉样变分为四种类型。一型即原发性淀粉样变中（AL 型），系由源于浆细胞的免疫球蛋白轻链引起，此型心脏受累最为常见。原发性淀粉样变常合并多发型骨髓瘤，也有报道多发性骨髓瘤在无淀粉样变的情况下可引起舒张性心力衰竭。淀粉样蛋白（蛋白 A，一种非免疫蛋白）在心脏的沉积也可发生在二型，即继发性淀粉样变。继发性淀粉样变系由于慢性感染（如结核病）或自动免疫性疾病（如类风湿关节炎）引起。淀粉样变也可是家族性的（三型），常见于年长者的淀粉样变称为老年性淀粉样变（四型，常在尸检时发现）。除了心脏病变外，作为一种常染色体显性性状，甲状腺素转运蛋白的突变常被遗传，导致外周和自主神经系统病变，已有 50 种以上突变的描述。心脏受累发生在本病的晚期，虽然仅有 1/3 的病人心脏受累，但死亡率却占一半以上。近有报道，位于异白氨酸 122 的一个甲状腺转运蛋白的突变是非裔美国人心脏淀粉样变晚期发病的原因。

(2)临床特点:淀粉样物质可以在间质沉积，也可广泛沉积，从而导致限制型心肌病，或局限在:①传导组织，造成心脏传导阻滞及室性心律失常(特别是家族性淀粉样变);②心脏瓣膜，引起瓣膜反流;③心包，导致心包缩窄;④冠状动脉，引起心肌缺血。老年性淀粉样变和继发于慢性疾病的淀粉样变，其淀粉样物质可局限在心内膜下。在老年人的心脏常可发现心房有淀粉样物资和心钠素(ANF)沉积。尽管仍为窦性心律，由于心脏电-机械活动分离，可导致心房机械功能衰减以及心房血栓。在淀粉样变病人，心室肌细胞中有心钠素和脑钠素的表达基因。在某些病人，临床表现主要以自主神经病变(直立性低血压、晕厥、腹泻、无汗和性无能)和肾病为主，而心脏受累的表现则未能被识别。心脏表现多种多样，从无症状期到双心室衰竭，整个病程常呈进行性加重。

(3)诊断学/影像学研究:X 线胸片上心脏轮廓大小正常或中度扩大。典型的心电图表现为低电压，假性心肌梗死，电轴左偏;心律失常和异常传导可以为整个病程的主要表现。

M 型超声心动图显示右心室和左心室的室壁对称性厚度，左心室正常或缩小，收缩功能各异(多为降低)，左心房扩大，少量心包积液(图 78-7)。数字 M 型显示收缩期室壁增厚率和舒张期室壁减薄率均降低，等容舒张时间延长，特别在病程的早期更为明显。

二维超声心动图表现包括心室肌、房间隔和瓣膜(特别是房室瓣)增厚，乳头肌肥大，心房和下腔静脉扩张(图 78-8)。左心室厚度是重要预后变量。在一组经活检证实的淀粉样变病人的研究中，平均室壁厚度＞15mm 病人的平均生存期为 0.4 年，而室壁厚度为＞12mm 的病人，平均存活期为 2.4 年。颗粒状或闪耀状且呈片状分布的强回声是特征性超声征象，但这种表现既不敏感也不特异。类似与高血压和主动脉瓣狭窄的向心性心室肥厚的心肌可以产生均匀的微粒状或无回声的表现，而特发性肥厚型心肌病也可以表现为片状的颗粒形闪耀的强回声。虽然颗粒状强回声与室壁厚度相关，但也可能看不到这种强回声。更为重要的是，这种识别是主观性的，也易受仪器调节的影响。因而，颗粒状闪耀强回声不是可靠的征象。MRI 可能根据淀粉样变的组织特征诊断

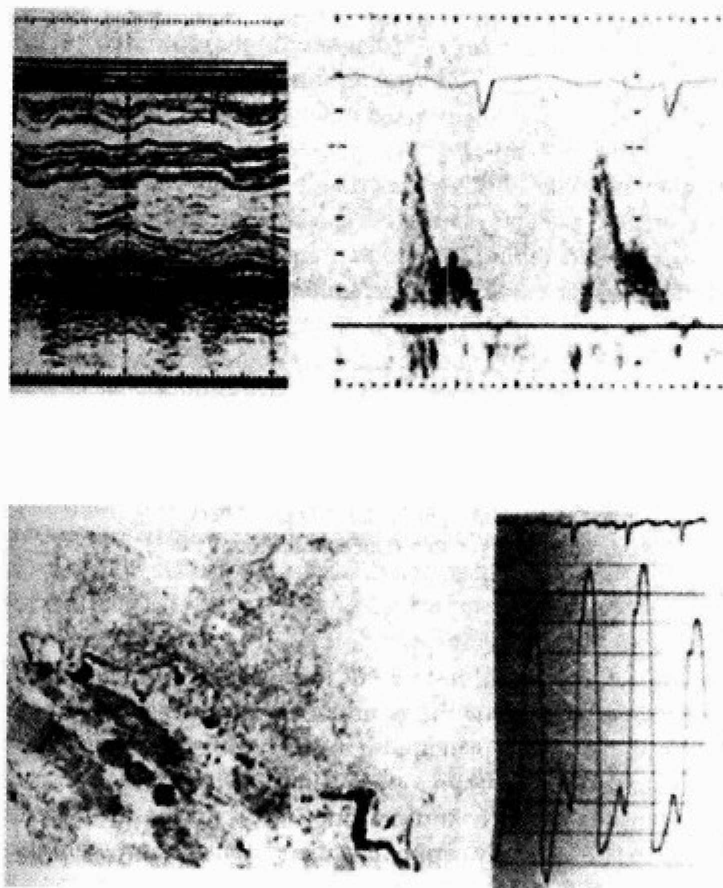


图 78-7　淀粉样变

左上图:M 型超声心动图显示左心室厚度增加(刻度标记＝1 cm)。右上图:二尖瓣多普勒流速图。注意二尖瓣心房血流速度明显降低(刻度标记＝20 cm/s)。左下图:电镜显示心肌被淀粉样物质广泛占据。右下图:右心室压力图。因心动过速，舒张期下陷-平台图形消失

淀粉样变有关的浸润病理改变。缺乏超声心动图心脏浸润的证据并不能排除淀粉样变心肌病(见第 15 章)。

多普勒检查可显示左心室充盈受限的表现，即二尖瓣跨瓣血流的 LV E/A 比率＞2，且无呼吸变异、舒张减速时间＜150ms 以及等容舒张时间＜70ms(见图 78-7)。右心室充盈功能多为异常。收缩期与舒张期肺静脉血流比率＜1，肺静脉和肝静脉的心房反向血流吸气时增加。不过，淀粉样变心肌病的最早征象是左心室充盈受损，表现为 E/A 比率＜1，等容舒张期和舒张减速时间延长。采用等容收缩时间、舒张时间及射血时间衍生的超声多普勒指数可以判定心脏收缩异常并发舒张异常的病变程度。此外，多普勒技术可用于判断预后，二尖瓣减速时间＜150ms 以及 E/A 比率增加是很强的心脏病死亡预测因素。

左心室充盈异常也可用核素心室造影的左心

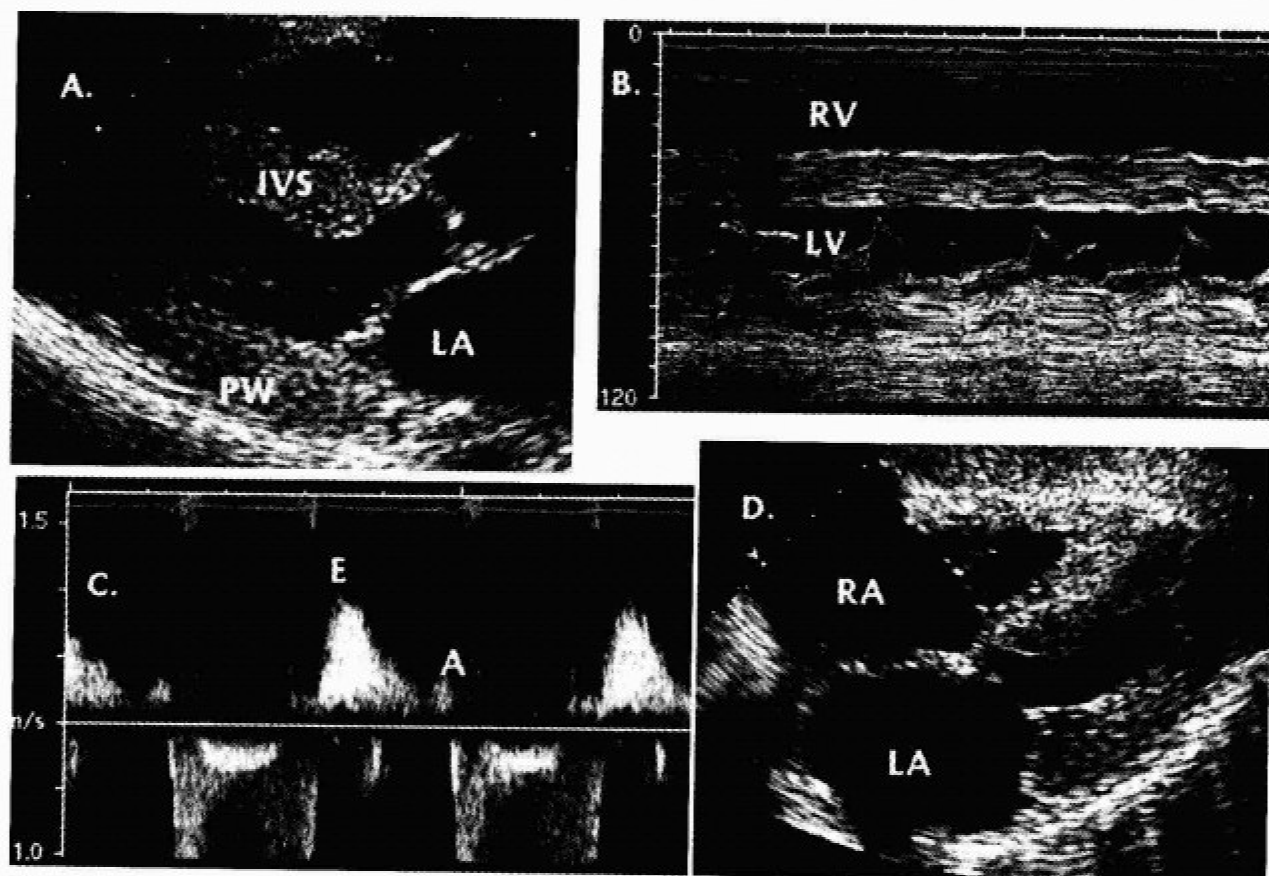


图 78-8 经活检证实的并伴血流动力学受限的淀粉样变病人的 M 型、二维和多普勒超声心动图，左心室收缩功能轻度受损，室壁增厚，双心房扩大

A. 胸骨旁长轴图；B. 经增厚二尖瓣的 M 型超声图；C. 多普勒显示舒张期二尖瓣流入受限，收缩期二尖瓣反流；D. 肋下四腔图。RV. 右心室；LV. 左心室；LA. 左心房；RA. 右心房；IVS. 室间隔；PW. 左心室后壁；E. 舒张早期二尖瓣流速；A. 舒张晚期二尖瓣流速

室时间活动曲线证实。此外，^{99m}Tc 焦磷酸或^{111}In(铟)抗肌凝蛋白核素显像也有助于诊断。多样化的临床表现，实验室诊断和预后特点体现了淀粉样物质沉积的部位、性质和范围不同，也体现了此病的进展过程。在多数以淀粉样变为主的病人血清和尿蛋白质电泳分析法具有诊断价值，但 10% 病人无单克隆蛋白分泌。右心室心内膜活检(如腹部脂肪抽吸为阴性则此法最有帮助)可对此病确诊，建立组织化学分析，并对心肌损害和萎缩程度进行定量估计。

(4)淀粉样变的治疗：淀粉样变的治疗效果多不满意，对症治疗弊多利少。病人对地高辛和钙通道阻滞药较为敏感。由于左心室压力-容量关系变化急剧，故血管扩张药和利尿药引起的低血压对病人威胁较大。家族性心肌病与淀粉样变心肌病之间的区别至关重要，因为前者的预后比后者更好，其平均生存期为 5.8 年。泼尼松和美法仑的免疫抑制疗法是原发性淀粉样变的公认疗法。最近一项研究显示，多种烷化剂在有效率和生存时间方面并不优于常规疗法。输入自体干细胞可减少单克隆丙种球蛋白病，但对已有的浸润性淀粉样变基本无效。一般不推荐原位心脏移植，因淀粉样变为全身性疾病，有可能在移植心脏上复发，尽管如此，仍有成功病例的报道。肝移植可能挽救家族性淀粉样变病人，因肝脏是制造甲状腺运载蛋白的器官。家族性淀粉样变使用烷化剂可诱发白血病，故鉴别原发性还是家族性淀粉样变十分重要。

(5)结节病：结节病是一种原因未明的疾病，其特点为非干酪样肉芽肿累及多器官(如肺、皮肤、淋巴结、肝脏、脾脏)。25%结节病的肉芽肿累及心脏，但常无临床症状。然而，近一半病人死于心脏受累。结节病局限在心脏较为罕见。心外表现合并心脏异常可推定结节病的诊断而无需活检。及早疑诊心脏结节病至关重要，因为积极的治疗可改善预后。最初间质肉芽肿炎症导致舒张功能不全，随着以后病变更加广泛，可导致心脏收缩功能异常(有时为局限性)。类似缺血性心脏病

的左心室基部局部的薄和膨胀具有特征意义。限制型心肌病并不常见。但肉芽组织累及肺脏是常见的，从而在超声和多普勒超声心电图上出现肺动脉高压和右心室衰竭的表现。又由于传导系统受累、高度房室传导阻滞和室性心律失常是本病的主要表现，可导致心脏猝死，晕厥也很常见。心电图常显示T波改变和传导异常。随着心肌广泛受累，也可出现假性心脏梗死图形。

超声心动图表现包括左心室收缩和舒张功能不全，左心室室壁瘤形成、心室壁的厚度异常、心包积液、室间隔基部节段性运动异常而心尖部不受累，以及肺心病的表现。^{201}Tl 可用于估测心肌受累的范围，但充盈缺损对结节病并不特异。有证据显示，病人的心肌如有^{67}Ga 摄取，类皮质激素的疗效则更好。MRI 可发现因结节肉芽肿或瘢痕所致的肿块。心内膜活检有助诊断，但可出现假阴性。一个重要的鉴别诊断是巨细胞性心肌炎，其病程比结节病进展更为迅速，死亡率更高。在高度怀疑或确诊的有症状的病人应慎用泼尼松疗法，因为心脏肉芽肿对此药可能很敏感。高度房室传导阻滞病人通常需要安装永久性起搏器，心脏猝死高危病人应安装置入性自动心脏转复除颤器(AICD)。钙通道阻滞药可改善限制型心肌病病人的舒张功能不全。扩张型心肌病的病人需进行心力衰竭的治疗。难治性心力衰竭或心律失常的病人可考虑心脏移植。

(6)Gaucher 病：Gaucher 病是最常见的溶酶体贮积病。本病是由于遗传性β-葡萄糖脑苷酯酶缺乏引起，导致脑苷酯在单核-吞噬细胞系统、脑和心脏中贮积。左心室出现间质性浸润，左心室室壁顺应性降低，心排血量减少，但往往无临床症状。超声可见左心室、二尖瓣及主动脉瓣增厚以及心包积液。阿糖苷酶(胎盘衍生物)和伊米苷酶(重组形式)的酶替换疗法已使 Gaucher 病的治疗产生了革命性的变化，但其高昂的费用限制了它在许多国家的应用。

3. 贮积病

(1)血色病：Ⅰ型或遗传性血色病是一种由于 HLA 相关性 HFE 基因(首个被识别的血色病基因)突变引起的常染色体隐性遗传贮积病。此病大多数发生在男性，而且几乎均为北欧血统男性。Ⅱ型或幼年型血色病是一种由染色体 1q 尚未识别位点引起的罕见的常染色体隐性遗传性疾病。此病通常在20～30岁发病，男性和女性发病率相同。Ⅲ型血色病是一种由于 TFR2(编码转铁蛋白受体异构体)的基因突变引起的常染色体隐性遗传性疾病。Ⅳ型血色病是由于铁转运蛋白1(编码小肠铁转运分子)基因突变引起的常染色体显性遗传性疾病。Ⅴ型血色病也是常染色体显性遗传性疾病，系因铁蛋白储存分子 H 亚单位的基因突变所致。

血色病的临床特征是由铁贮积在心脏、胰腺、皮肤、肝脏、腺垂体和性腺所致。无论是原发性血色病还是继发性血色病(如多次输血、红细胞生成异常引起)，铁在心肌的沉着通常引起扩张型心肌病，也可引起限制型心肌病。心律失常和传导异常十分常见。甚至，1/3 的病人出现充血性心力衰竭、传导异常、室上性和室性心律失常。间质的纤维化差异较大，且与铁沉积范围无关。铁一般沉积在心肌细胞中，继而发展为心肌纤维化。铁在皮肤、胰腺和肝脏中沉积，引起青铜色糖尿病和肝功能不全，并出现相应的症状。

临床表现与扩张型心肌病或限制型心肌病相符，如存在收缩功能不全表明预后不佳(图 78-9)。颗粒状闪耀强回声和心房扩大也可出现，但系非特异征象。有人在实验中使用备向散射积分超声定量分析技术检测珠蛋白生成障碍贫血铁沉积在心肌的回声反射的变化。CT 和 MRI 可证实无临床表现的心肌受累，MRI 也可估测组织特征。心内膜活检具有确诊价值，在选择性病例中，此法也可用于排除其他诊断。

重复性静脉切开放血术是原发性血色病的推荐疗法，而螯合剂去铁敏则对继发性血色病有益。在选择性病例，也可考虑心脏移植(同时或不同时行肝脏移植)。

(2)Fabry 病：Fabry 病是一种溶酶体神经酰胺(α-半乳糖甘酶)缺乏引起的，导致糖酯在心脏、皮肤和肾脏贮积的全身性遗传性糖鞘酯代谢 X 链连锁疾病。心肌的糖酯沉积可表现为限制型心肌病、肥厚型心肌病、扩张型心肌病、二尖瓣反流、缺血性心脏病或主动脉退行性变。限制型心肌病的超声心动图表现与淀粉样变类似，左心室重量与病变程度相关。高血压、二尖瓣脱垂和心力衰竭均为常见的临床表现。确诊须经心内膜活检。

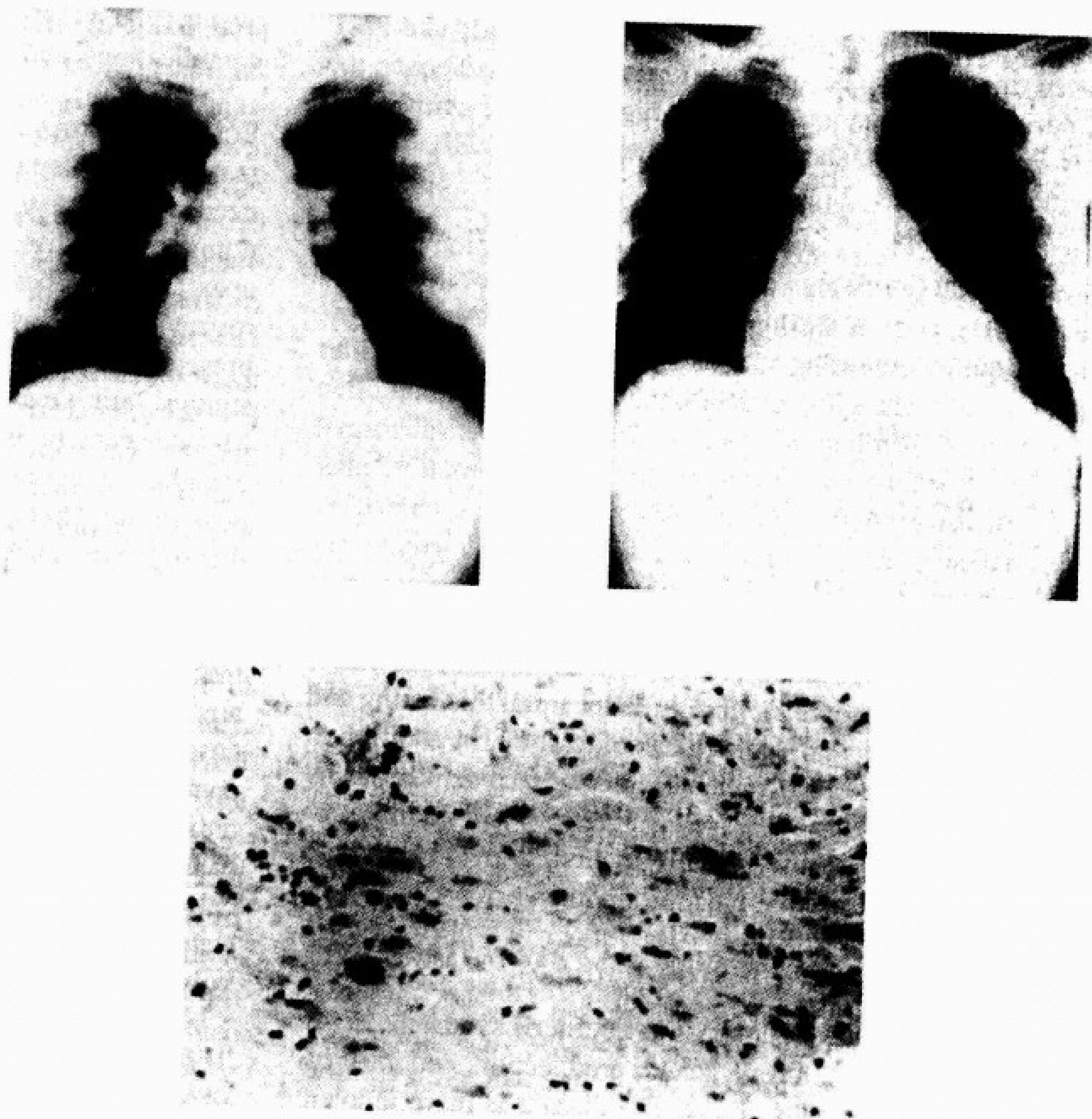


图 78-9 心脏血色病

心脏血色病静脉切开放血术前(右上图)和数月后(左上图)的胸片。下图:用于确诊的心内膜活检结果

酶替换疗法虽然有效,但其应用受到费用和酶来源的限制。

(3)Pompe 病:Pompe 病(糖原贮积症Ⅱ型)是由于酸性麦芽糖酶缺乏,导致糖原在心脏和骨骼肌中大量累积的一种代谢性遗传疾病(常染色体隐性遗传)。肌张力减低、反射亢进和生长迟缓的婴儿如伴有左心室肥厚和室壁运动减弱为本病的特征性表现。超声心动图可能与肥厚型梗阻型心肌病难以区别。骨骼肌活检如发现 1,4 葡糖苷酶缺乏活性即可确诊。Ⅲ型糖原贮积症(脱支酶缺乏)的成人超声心动图可有明显左心室肥厚。

(二)心内膜心肌疾病

1. 闭塞性心内膜下心肌疾病

(1)心内膜下心肌纤维化和嗜酸细胞增高综合征:导致限制性闭塞性心肌病的心内膜下心肌疾病包括心内膜下心肌纤维化和嗜酸细胞增高综合征(Loeffler 综合征)。在赤道及非洲,闭塞性心肌病占心脏病死亡率的 10%~20%,此病也可在世界各地发生。相反,主要见于气候温和的国家。虽然 Loeffler 心内膜炎与 EMF 的病理学特点相似,但它主要见于男性。此病通常与寄生虫感染、白血病和免疫反应有关,其特点为嗜酸细胞明显增高和血栓栓塞现象。这两者疾病也许代表

同一疾病的不同阶段(Loeffler's 心内膜炎为早期阶段,EMF 为晚期阶段),但两者仍有很大的区别。而且,地方性多样化的 EMF 也许与高钸和低镁有关,也许可从病理生理角度与 Loeffle's 进行区分。

(2)嗜酸细胞增高综合征:嗜酸细胞增高综合征系指原因未明的嗜酸粒细胞增多,超过 1.5×10^9/L(1 500/ml^3),并具有器官受累征象。大多数病人心脏受累,常分布于两个心室。心脏毒性嗜酸细胞(含有液胞、颗粒少于正常的异常细胞)对于发病至关重要。本病以嗜酸细胞浸润和介质释放造成的器官损害为特征。心脏病理学包括急性嗜酸细胞心肌炎、纤维样心肌炎、冠状动脉腔内纤维样脉管炎、心内膜受损部位的附壁血栓(常伴嗜酸细胞增多)、心室闭塞伴心内膜纤维化增厚和心内膜心肌纤维化。除心脏受累症状外,病人还有皮疹和全身症状。病变进展十分迅速。心电图异常(特别是 T 波异常)虽常见但不特异。血流动力学为典型的限制型心肌病表现。

(3)心内膜下心肌纤维化:与 Loeffler 的综合征相反,EMF 的起病更为隐匿,无性别差别,最常波及儿童和青年人。此病比 Loeffler 综合征的病程缓慢,仅约一半病人有双心室受累。左心室受累的症状因肺淤血,单纯右心室受累并不多见(约10%),与缩窄性心包炎类似。常见的并发症有房室瓣反流和栓塞,心房纤颤也很常见。

(4)超声心动图特点:急性坏死阶段的超声心动图可以正常,如怀疑心脏病变 ,为了确诊则需要心内膜活检。心内膜心肌病变的特点为一个心室或两个心室的心尖和瓣下组织内膜纤维化,导致受累心室充盈受限。虽然心内膜心肌病变的临床表现不同,但病理学基础基本相同,因此心脏影像学表现也基本相同。M 型超声无特异发现,数字化 M 型超声显示高峰充盈速率降低,高峰充盈时间缩短。二维超声心动图表现为右心室或左心室心尖闭塞、心尖部血栓、左心室房室瓣后装置及后基部增厚,但收缩功能正常、心内膜回声增强、心室小心房大(图 78-10)。二尖瓣和三尖瓣的后瓣受累导致二尖瓣和三尖瓣反流。极少情况下,房室瓣活动受限还可产生狭窄。流出道不受累是典型的特征。多普勒超声为典型的心室充盈受限表现(E/A 比率增加,IVRT 缩短,减速时间缩短),二尖瓣和三尖瓣反流及少见的瓣膜狭窄。心脏受累的部位、范围和程度决定了临床表现。



图 78-10 嗜酸细胞性心内膜炎和人工二尖瓣病人的经食管超声心动图

瓣架下可见血栓,手术时发现血栓黏附在左心室后壁。注意心尖闭塞和心尖心内膜增厚和钙化

闭塞性限制型心肌病的治疗：Loeffler 综合征的内科疗法收效甚微，常以失败告终。治疗包括缓解症状、抗凝药、类皮质激素、羟基脲，新近问世的α干扰素和晚期纤维化阶段的姑息性手术。纤维化心内膜的手术切除和瓣膜置换术可改善症状，但手术的死亡率较高。机械瓣虽经充分的抗凝疗法，但仍可发生血栓。晚期病人的预后极差(2年死亡率为50%)，但病变轻者预后相当好。

2. 非闭塞性心内膜下心肌疾病　类癌综合征起因于类癌肿瘤的转移(源于小肠和阑尾最为常见，但也可来自支气管和其他部位)，临床表现包括皮肤潮红、腹泻、支气管收缩等；约50%类癌综合征的晚期合并心脏受累。肝转移生产5-羟色胺、缓激肽以及其他影响右心结构的物质。由于这些物质在肺脏灭活，故左心室很少受累，一旦出现则表明存在左-右分流。纤维化心内膜斑块状含有基质的平滑肌细胞，三尖瓣、肺动脉瓣以及右心室内膜含有酸性黏多糖，这些都是本病的特征性表现。虽然三尖瓣和肺动脉瓣的狭窄和反流是主要临床表现，但限制型心肌病也可发生。

X线胸片常为正常，但心脏扩大、胸腔积液、结节可以很明显；与先天性肺动脉瓣狭窄不同，本病没有主肺动脉的狭窄后扩张。心电图常出现异常，但无特异性，晚期病人可出现QRS波低电压。二维超声心动图显示三尖瓣和肺动脉瓣增厚、回缩，活动性差。右心房和右心室扩大，经食管超声心动图可见右心房壁增厚。因肺动脉环收缩，可发生肺流出道阻碍。如多普勒三尖瓣和肺动脉反流流速较低，说明肺动脉压正常，此为类癌心脏病的典型表现。近2/3类癌病人可经超声心动图检出。在一项研究中，心脏受累的病人比无心脏受累病人的3年存活率要低。类癌肿瘤转移至心脏并不常见，左心室和右心室的发生率大致相等。转移至心肌内，如肿瘤大小在1 cm以上，则可被超声心动图识别。心导管检查通常显示三尖瓣反流和肺动脉瓣狭窄。

治疗为对症治疗，通常使用生长抑素类似物，如奥曲肽。尽管5-HIAA排泄减退，但瓣膜不能恢复。在重度瓣膜功能不全的病人，可用瓣膜置换术(通常为机械瓣)和瓣膜修补术。类癌病变过程可引起生物瓣过早退化。

3. 恶性肿瘤浸润

(1)恶性肿瘤浸润：心脏的肿瘤浸润一般为转移性(肺、乳房、黑色素瘤、淋巴瘤、白血病)，且很少限制心室的充盈，除非心包受累。超声心动图显示的局部室壁增厚提示肿瘤浸润，常伴有室壁运动异常和心包积液。CT和MRI对诊断也有帮助。

(2)医源性疾病：胸部放射治疗通常并发心包疾病，引起缩窄性心包炎。不过，如心内膜和心肌受累则可产生限制型心肌病，有时在放射疗法结束若干年后才表现出来。蒽环类药物和甲基麦角酸丁醇酰胺可导致心内膜心肌纤维化。因包含有L-色氨酸油剂已退出市场，因它可并发嗜酸粒细胞过多-肌痛综合征，而这一综合征与限制型心肌病有关。最后要提及的是，原位心脏移植不久常出现左心室充盈受限的表现，约15%的病人这种表现可持续至少1年。

参考文献(略)

见本书所附光盘



第 79 章　心肌炎和特殊类型的心肌病——内分泌和酒精性心肌病

Sean P. Pienney/Donna M. Mancini

（朱天刚　权　欣　译　孙静平　校）

一、心肌炎 / 1838
(一)感染性 / 1838
(二)非感染性 / 1847
二、围生期心肌病 / 1848
(一)发病机制 / 1849
(二)临床特点 / 1849
(三)预后和治疗 / 1849
三、神经肌肉病 / 1849
四、浸润性心肌病 / 1850
(一)淀粉样变性 / 1850
(二)结节病 / 1852
(三)血色素沉着症 / 1854
(四)类癌和其他浸润性心肌病 / 1854
(五)嗜酸细胞增多性心脏疾病 / 1854
五、内分泌疾病所致的心肌病 / 1855
(一)甲状腺功能异常 / 1855
(二)嗜铬细胞瘤 / 1855
(三)肢端肥大症 / 1855
(四)糖尿病 / 1855
六、毒素 / 1856
(一)乙醇 / 1856
(二)可卡因 / 1857
(三)化学治疗药物 / 1857
(四)化学毒素 / 1858
七、营养不良相关性心肌病 / 1859
(一)维生素 / 1859
(二)硒 / 1859
(三)肉毒碱 / 1859
(四)泛癸利酮 / 1859
八、与代谢异常相关的心肌病 / 1860
(一)高草酸盐尿症 / 1860
(二)高尿酸血症 / 1860
九、特发性心肌病 / 1860

心肌病的发病机制各异，但其最终转归为充血性心力衰竭综合征。图 79-1 示最终发展为心肌病的发病因素。

冠状动脉疾病、高血压、瓣膜性心脏病和心肌病是引起心力衰竭的最常见原因，无明显性别差异。Framingham 和 SOLVD 研究（左心室功能不全的研究）相比，在引起心力衰竭的病因次序上，高血压先于缺血性心脏病而居首位。这可能反映了严格控制血压的必要性。

炎症性心肌病，尤其是病毒性心肌炎，是引起心力衰竭的典型例子。超过 70 种特殊类型的心肌病会与全身性疾病相关、神经肌病、高敏体质和药物毒性反应，围生期等等。作为一组病因，以上病变并不常见；个别疾病甚至非常罕见。

本章回顾炎症性心肌病和特殊类型的心肌病，重点强调的病因是内分泌紊乱和浸润性疾病。不述及肺动脉高压和先天性心脏病引起的心脏疾病。

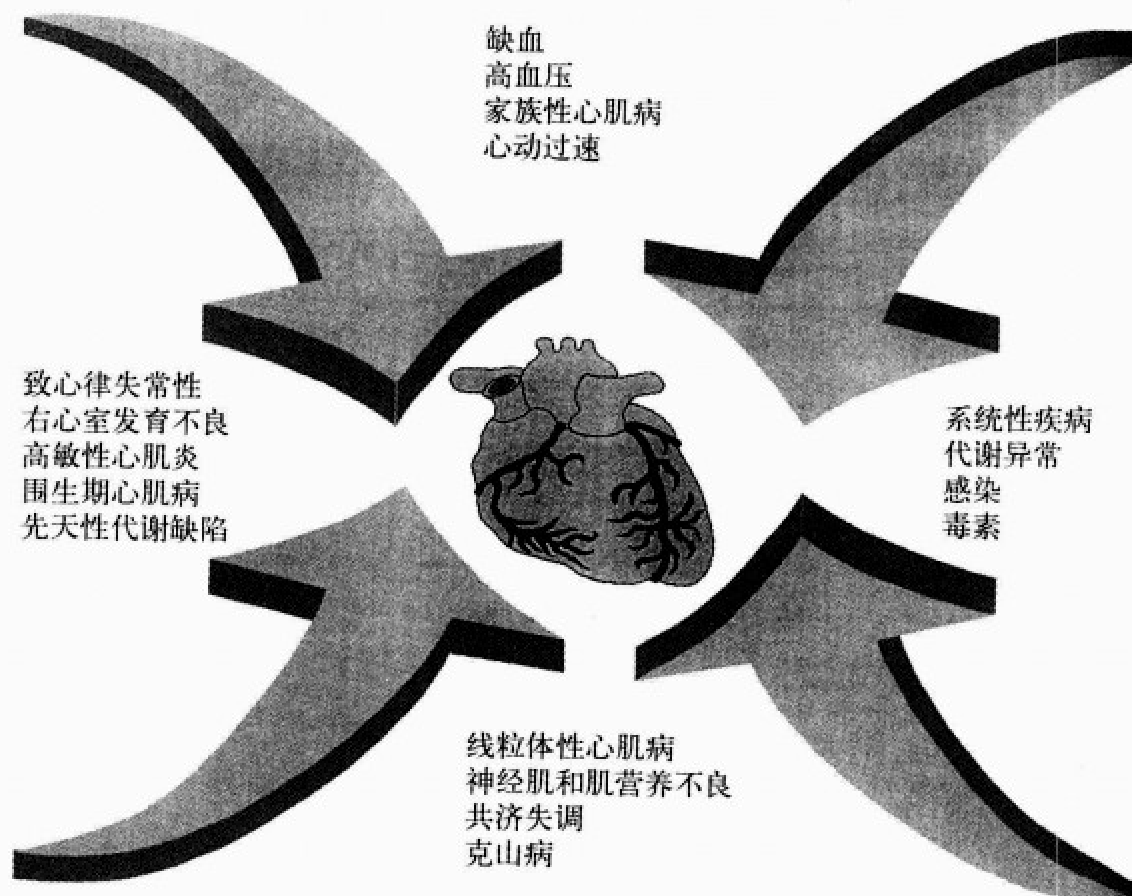


图 79-1　引发心肌病的不同病因

一、心　肌　炎

(一)感染性

1. *病毒*　从字面含义而言，心肌炎是指心肌的炎症性改变。早在 1806 年，认为感染(白喉)与慢性心脏病存在关联，但是，直至 20 世纪 70 年代，随着心内膜心肌活检技术的诞生，医师能够在病人存活期间作出心肌炎的诊断。多种感染(表 79-1)可能引发心肌炎，病毒感染最为常见，尤其是肠病毒 B 型柯萨奇病毒。多数患者，在心肌炎的活动性感染阶段由于患者的心脏功能不全为亚临床型、无症状、自我限制，而被漏诊。常规尸检发现 1%～9%的心肌炎患者，该病是其主要的猝死和意外死亡原因。

(1)发病机制：亲心性病毒感染提示心肌损害的病因与病毒感染有关。但是，某些研究者发现在根除感染因素后，心功能不全反而加重，推测心肌炎的发病机制可能分为心肌细胞损伤的 2 个不同阶段——第一阶段是由病毒感染引起；第二阶段则是宿主的免疫反应造成的(图 79-2)。Woodruff 的研究首先印证了这一假设，他发现了 B 型柯萨奇病毒感染引起的心肌损伤的组织学证据，而这种损伤在病毒清除后则不复存在。而后，活动性心肌炎患者的心内膜活检提示，心肌细胞发生 T 淋巴细胞和巨噬细胞的浸润，穿孔素颗粒和一系列的细胞因子的表达，从而抑制心肌收缩力，这进一步证实了免疫介导的细胞损害的假设。

对于特殊免疫反应造成的心肌细胞损伤的理解基于大量亲心性心肌炎动物实验模型。实验性病毒性心肌炎的病程见图 79-3。当病毒通过肠道(肠病毒)或呼吸道(腺病毒或肠病毒)进入机体后，亲心性病毒与柯萨奇-腺病毒受体(Coxsackie-adenoviral receptor，CAR)相结合，将病毒的基因组整合到心肌细胞中。病毒性心肌炎的急性期(发病 0～3d)，注射柯萨奇病毒的小鼠，尚未发生炎性细胞浸润，就已由于病毒的细胞毒性作用而发生心肌细胞坏死。激活的巨噬细胞开始表达白细胞间介素-1β(IL-1β)，白细胞间介素-2，肿瘤坏死因子-α(TNF-α)，和干扰素-γ(IFN-γ)。

以上前驱表现在二期或亚急性期(4～14d)，特征是自然杀伤细胞(natural killer，NK)浸润、中和抗体产生、细胞介导的免疫致病性。浸润细胞的第一波(first wave)主要包括 NK 细胞，表现为双相性。通过抑制病毒复制，NK细胞发挥保

表 79-1　心肌炎病因

感染

病毒

柯萨奇病毒，埃可病毒，人类免疫缺陷病毒，EB病毒，流感病毒，巨细胞病毒，腺病毒，肝炎病毒(A和B)，腮腺炎病毒，脊髓灰质炎病毒，狂犬病病毒，呼吸道合胞体病毒，风疹，牛痘，水痘带状疱疹，虫媒病毒

细菌

谷氨酸菌白喉毒素，致脓性链球菌，金黄色葡萄球菌，肺炎嗜血杆菌，沙门菌，淋病耐瑟球菌，钩端螺旋体，博氏疏螺旋体，苍白螺旋体，布鲁氏杆菌，肺结核分枝杆菌，放线菌，衣原体，贝氏柯克斯体，肺炎支原体，立克次体

真菌

假酵母菌，曲霉菌，组织胞浆菌，芽酵母菌，隐球菌，球孢子菌

寄生虫

锥虫，弓形虫，日本血吸虫，旋毛虫

非感染性

药物所致高敏反应

抗生素：磺胺，青霉素，氯霉素，两性霉素B，四环素，链霉素

抗结核药物：异烟肼，对氨基水杨酸

抗痉挛药物：苯茚二酮，苯妥英钠，卡马西平

抗炎药物：吲哚美辛，苯丁唑酮

利尿药：乙酰唑胺，氯噻酮，氢氯噻嗪，螺内酯

其他：阿米替林，甲基多巴，磺脲类

不引起高敏反应的药物

可卡因，环磷酰胺，锂，α干扰素

非药物因素

放射，巨细胞心肌炎

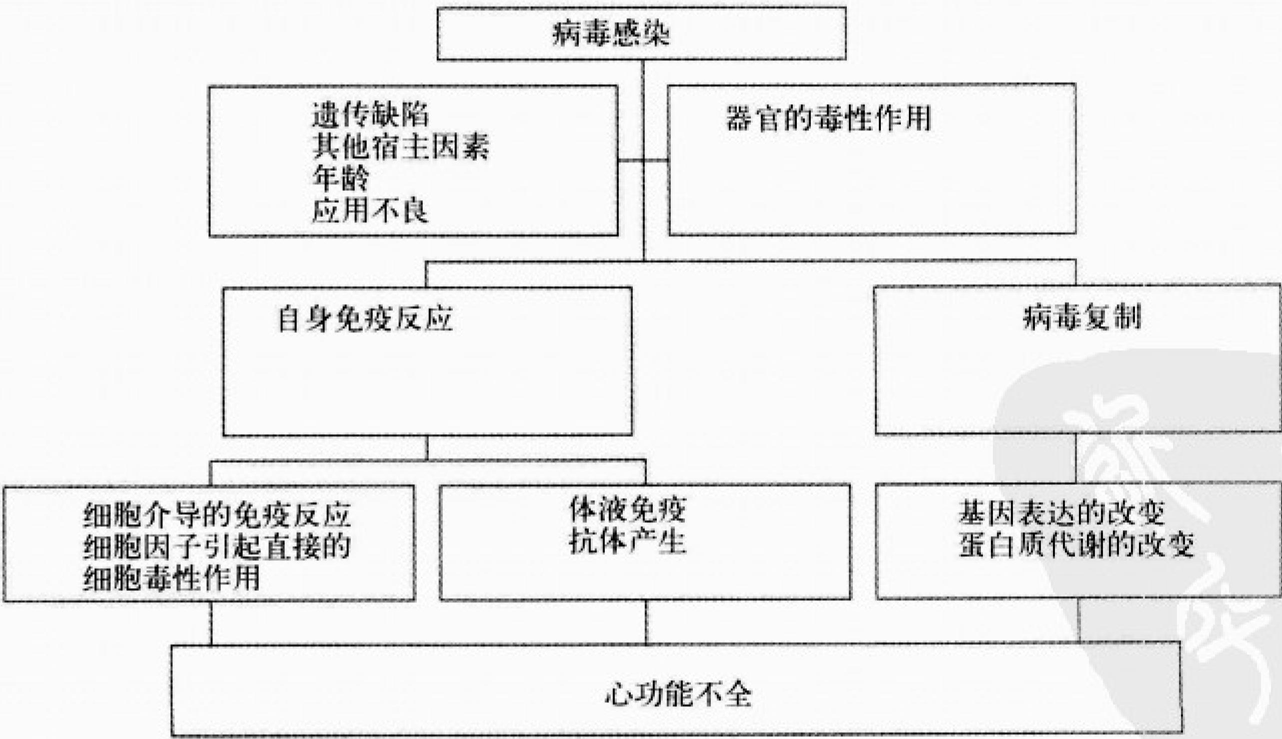


图 79-2　病毒感染后，各种不同因素引起心功能不全的流程图

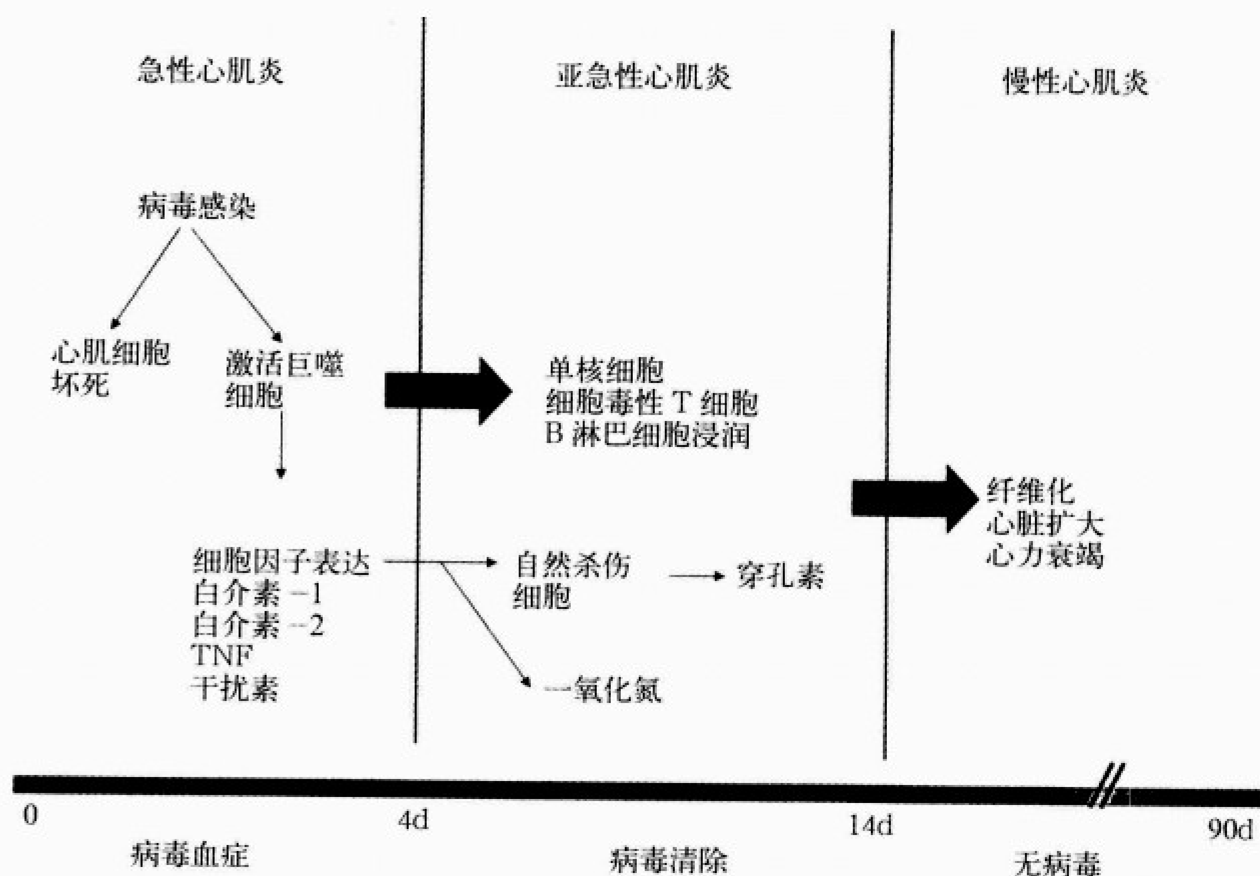


图 79-3 病毒性心肌炎的时程

护作用。此外，NK 细胞释放穿孔素和颗粒酶，在病毒感染的细胞膜表面形成环状的空洞样改变。这些变化导致心肌细胞坏死，未感染细胞则免受病理损害。

细胞因子是免疫反应发生和维持的主要介质。急性心肌炎患者循环中的 IL-1、IL-2、IL-6 水平升高，出现 TNF-α 的 mRNA 和蛋白表达。在动物模型中，TNF-α 的过表达引发重症心肌炎，而小鼠由于缺乏 TNF p55 受体（TNF-R1），仅有轻度的自身免疫性心肌炎。但是，Wada 等人的近期研究结果提示，TNF-α 在病毒性心肌炎的急性期实际发挥的是保护心肌的作用。对一些严重左心室功能不完全康复患者的研究发现，其致病原因可能是短期暴露于炎性细胞因子的结果。一氧化氮虽然对于维持血管张力具有有益作用，但可能促进急性心肌炎动物模型的心肌坏死演进，因而具有有害作用。

宿主通过 NK 细胞、浸润性的单核细胞和中和抗体的表达等对抗病毒介导的有害反应。柯萨奇病毒侵入心肌后，病毒表达增加，在第 4 天达到高峰。直至第 4 天后，才会有中和抗体的产生，其滴度迅速上升，在第 14 天达到最大浓度。抗体滴度升高与病毒从心脏的清除密切相关。单核细胞与中和抗体结合后，能够抑制病毒感染和心肌细胞的损害。

T 淋巴细胞通过细胞介导的免疫反应而到达心肌。在受累心肌的细胞质内，病毒颗粒降解为肽片段，在细胞表面与主要组织相容性复合体-1类抗原相结合。通过其 T 细胞受体（T-cell receptor，TCR），细胞毒性 T 细胞识别病毒感染细胞，通过产生细胞因子或穿孔素，介导细胞溶解将其破坏。在清除受感染细胞的同时，会对心肌产生损害，倘若无中和抗体与 NK 细胞相结合的细胞介导的免疫反应，仍旧无法检测到病毒复制。实际上，当宿主的免疫力降低时，慢性病毒感染可能累及整个心脏，最终发展到心脏扩张和心力衰竭。另一方面，持续过度增生的 T 细胞活性同样具有杀伤作用。心肌固有抗原通过与病毒肽段的交叉反应，持续激活 T 细胞（称为分子相似），最终会导致扩张型心肌病。

第三期或慢性病毒性心肌炎（15～90d），发生在病毒清除后，呈典型的心肌隐匿性损害。受感染小鼠心肌肥厚和纤维化为突出表现。炎性细胞消失。从该阶段进展到扩张型心肌病的具体机制

不详，但是，可能的三种机制是：持续性的病毒感染、自身免疫的持续破坏、细胞凋亡。

从人心肌组织进行病毒学培养成功率低。但是，已有报道，在心肌炎和扩张型心肌病患者心肌取样，利用原位杂交技术和聚合酶链反应能够识别病毒基因组片段。这些基因组片段在无亲心性病毒时无法复制，而可能是作为驱动有害免疫反应的持久抗原病灶。

抗体与病毒蛋白的交叉反应引起分子相似过程导致自身免疫反应介导的心脏疾病。例如，给易感小鼠注射肌球蛋白能够诱发心肌炎。其中的原因可能是肌球蛋白与CVB3壳蛋白的40%的氨基酸序列相同。目前，已发现几种存在于循环系统的心脏特异性自身抗体，包括抗肌膜抗体，其亦与CVB3壳蛋白发生交叉反应。心肌内的游离病毒模型的进一步研究会有助于解释分子相似学说的发病机制。

凋亡或程序性细胞死亡可能是导致心肌炎向心肌病转归的第三种机制。目前推测可能是某些病毒触发了凋亡程序。细胞因子可能激活死亡序列或神经酰胺信号通路，导致发生重构。尽管心肌炎的动物模型能演进为扩张型心肌病，但是临床可疑或活检证实的心肌炎，特发性扩张型心肌病是否代表活动性心肌炎的晚期阶段仍未知。

(2)临床特点：心肌炎的临床表现多样化，可无任何症状，可能是自限性，亦可能表现为心源性休克。在发病7～10d，出现全身症状后，心脏受累症状出现。提示心肌炎的最明显症状是发热、肌痛和倦怠等病毒感染前驱症状。多数患者无心血管病的特殊主诉，但是心电图ST段和T波异常可能提示心肌炎。35%的患者发生胸痛，呈典型或不典型的缺血性胸痛，或心包受累的症状。胸痛常常提示心包受累，但是，偶尔可能是由于缺血所致。

淋巴细胞性心肌炎所致的急性扩张型心肌病能导致轻度、中度或严重的心力衰竭。绝大多数轻度心力衰竭患者，心功能能够自行恢复，心脏大小也能够恢复正常。心功能分级NYHA Ⅲ或Ⅳ级的患者，心脏可能进一步扩大，功能可能进一步恶化。部分患者能够自行恢复，而半数患者会遗留心功能不全，1/4患者死亡或需要进行心脏移植。心肌活检证实部分患者有复发的可能，当患者心功能再次恶化时，要高度怀疑心肌炎复发。暴发性心肌炎起病急骤，伴随一系列急性症状。病变严重的患者，出现循环衰竭和终末期的器官衰竭。发热、全心功能衰竭、左心室舒张末径仅轻微增加。病人往往需要机械辅助循环装置作为等待心脏移植或恢复的过渡。

偶有患者的临床症状与急性心肌梗死完全相同，出现缺血性胸痛，心电图ST段抬高等改变(图79-4)。不足半数病人可能出现左心室功能不全，室壁运动弥漫性减低，而非局部节段受累。尸检提示，冠状动脉广泛闭塞，曾有病毒性冠状动脉炎的报道。冠状动脉痉挛与急性心肌炎有关。

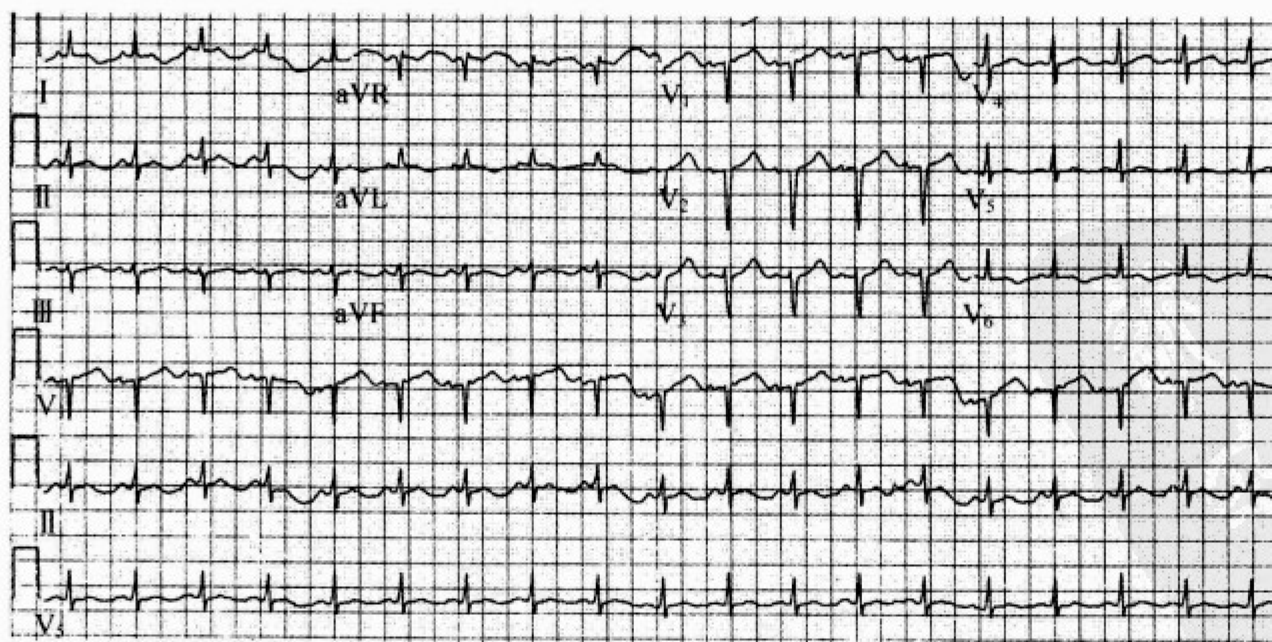


图79-4 一例急性心肌梗死患者，冠状动脉正常，心电图提示前间隔心肌梗死和侧壁心肌缺血

患者有晕厥或伴有房室传导阻滞的心悸症状或室性心律失常。完全性房室传导阻滞比较常见,部分患者伴有阿-斯事件。完全性传导阻滞往往呈一过性,很少需要置入永久性起搏器。心源性死亡是部分心肌炎患者的首发表现,可能是完全性传导阻滞或室性心动过速所致。对20年来美国空军入伍新兵猝死的回顾性分析结果提示,尸检证实20%有心肌炎感染证据。部分难治性室性心律失常的患者,心内膜心肌活检或尸检证实心肌炎的存在。体循环或肺循环栓塞性疾病也与心肌炎有关。

心肌炎可能存在家族遗传倾向。据报道,抑制细胞缺陷可能诱发活动性心肌炎。心内膜活检证实,围生期心肌病发生心肌炎的几率较高。妊娠期间和其后免疫调节变化使其成为病毒性心肌炎的易感群体,滋养层抗原可能导致免疫介导的心肌损害。

(3)诊断:实验室检查往往不能确诊。患者可能有白细胞、嗜酸粒细胞增多,红细胞沉降率增加,亲心性病毒滴度增加。病程4～6周,IgG滴度增加4倍提示急性感染。IgM抗体滴度增加可能提示急性感染,比IgG更具有特异性。但是,抗体滴度的增加仅能提示近期病毒感染,而无法证明活动性心肌炎的存在。外周T淋巴细胞和B淋巴细胞计数异常,但是,并非持续表现,也不能作为诊断标准。近10%的患者磷酸激酶(CPK)的MB成分增加,但是,肌钙蛋白检测心肌炎患者的心肌受损更为敏感。组织学证实的B型柯萨奇病毒感染的心肌炎,不足10%的患者会出现典型病毒感染的三联征、心包炎和相关实验室检查异常。

心肌炎患者的心电图往往提示窦性心动过速。ST-T融合,Q-Tc间期延长,传导阻滞,低电压,甚至急性心肌梗死图形。心律失常比较常见,包括完全性传导阻滞、室性心动过速和室上性心律失常——尤其多见于充血性心力衰竭和心包炎患者。

超声心动图发现左心室收缩功能异常,心室大小正常。出现节段性室壁运动异常。室壁增厚,尤其是在病变早期炎症暴发阶段。15%的患者左心室内可见血栓形成。活动性心肌炎的超声心动图表现类似于限制型心肌病、肥厚型心肌病或扩张型心肌病。

心内膜心肌活检阳性可以确诊。心内膜心肌活检能够重复取样,会导致患者轻微不适,但是,致残率低,死亡率仅0.2%。可以通过右颈内静脉或股静脉进行右心室心肌取样。左心室心肌活检致残率较高。右心室的活组织检查刀可以在荧光透视或超声心动图指导下进行室间隔取样。如果心肌炎的病变呈局灶性,那么就需要取4～6块组织。使用Stanford活组织检查刀,取样组织直径为2～3mm,重约5mg。取样组织用石蜡固定、切割、HE苏木素和三色染色。还可以根据诊断进行特殊染色。心内膜心肌活检诊断详见表79-2。

表79-2 心内膜心肌活检的诊断意义

1. 心肌炎	嗜酸细胞增多症
巨细胞性心肌炎	糖贮积病
巨细胞病毒	心脏肿瘤
弓形虫	3. 毒素
Chagas	多柔比星
风湿	氯喹
Lyme	照射损害
2. 浸润性	4. 基因
淀粉样变性	Fabry
结节病	Kearns-Sayre综合征
血色素沉着症	右心室发育不良综合征

一些研究者对于无法解释的充血性心力衰竭和(或)室性心律失常的患者进行心肌活检。多数病例可以用心肌炎的活检结果加以解释,主要原因在于,不同人对于急性心肌炎活检的诊断标准不同。心内膜活检的诊断标准不同,促使心脏病理学家制定了Dallas心肌炎诊断标准。该诊断标准将最初的心内膜活检诊断分为心肌炎、临界性心肌炎和非心肌炎。急性心肌炎定义为心肌的急性炎症性浸润伴有邻近心肌的坏死和(或)退行性改变,而无冠状动脉病变引起的典型缺血性损害(图79-5)。每个患者至少要取4～6块标本用于诊断。临界性心肌炎一词是指炎性浸润的很少,或无心肌组织受损。建议进行重复的心肌活检取样。对于起初怀疑临界性心肌炎的患者,进行反复心内膜活检,活动性心肌炎诊断的阳性率

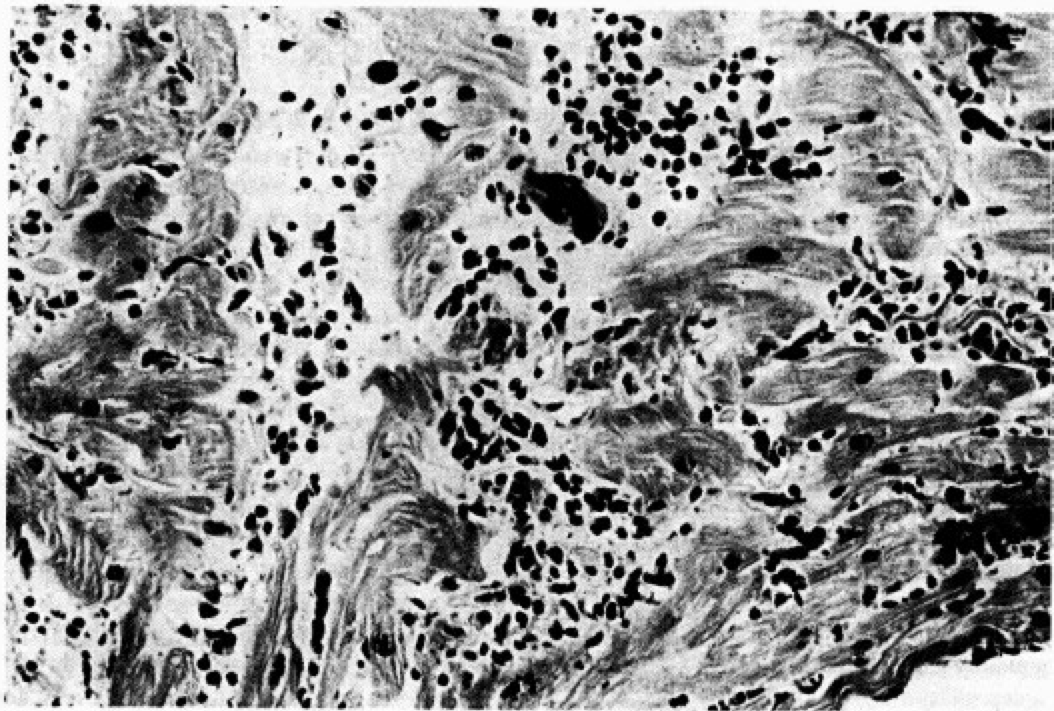


图 79-5　显微照片示淋巴细胞和心肌细胞的广泛间质性浸润，伴有局灶性坏死（HE 染色，放大 40 倍）

很高。当右心室心内膜活检无法证实心内膜炎时，可以进行左心室心内膜活检进一步助诊。

尽管 Dallas 诊断标准使心肌活检标准化，单纯组织病理学并不能证实活动性心肌炎的存在。建议同时参考其他的分类方法，包括将组织病理学标准与临床标准相结合。心肌炎可能分为 4 种亚类——暴发性、急性、慢性活动性和慢性持续性。这些分类可以提供不同的预后信息，提示哪些患者能够采取免疫抑制治疗并从中获益（表 79-3）。此外，使用炎症免疫组化标记物，如心肌细胞中人类白细胞抗原系统（HLAs）上调或探测到自身抗体时，可能有助于诊断弥漫性而非局灶性病变。

表 79-3　心肌炎的临床病理学分类

	暴发性	急性	慢性活动性	慢性持续性
发病症状	明显	不明显	不明显	不明显
临床表现	心源性休克 严重左心室衰竭	充血性心力衰竭，左心室收缩功能不全	充血性心力衰竭，左心室收缩功能不全	无充血性心力衰竭症状，左心室功能正常
最初活检结果	多个活动性病灶	活动性或临界性心肌炎	活动性或临界性心肌炎	活动性或临界性心肌炎
临床自然病程	完全恢复或死亡	不完全恢复或扩张型心肌病	扩张型心肌病	无充血性心力衰竭症状，左心室功能正常
组织学自然病程	心肌炎完全恢复	心肌炎完全恢复	心肌炎持续或恢复，纤维化	心肌炎持续或恢复
免疫抑制治疗	无效	有时有效	无效	无效

心内膜心肌活检必须迅速，从而能够获取最多的诊断信息。活动性心肌炎的处理是起病 4d 内做初次活检，病情恢复几周后再进行一系列活检。连续心肌活检证实了活动性心肌炎向扩张型心肌病进行的过程。

（4）无创性检查：焦磷酸盐 ^{99}Tc 核素检查可以证实鼠模型心肌炎，但是其无法有效诊断人类的心肌炎。^{67}Ga 原子核素成像有助于发现心肌炎

的炎症活动性病变，心肌活检证实其特异性和敏感性均为83%，阴性预测值98%。^{111}In标记的抗肌凝蛋白抗体扫描可以用于检测心肌坏死。心肌炎患者应用该技术，检测的敏感性是83%，特异性53%，阴性预测值92%。抗肌凝蛋白抗体阳性而心肌活检阴性的患者，心肌活检可能漏诊。虽然抗肌凝蛋白能够在病因不明时，监测心肌损伤的情况，但是年轻患者由于非炎症因素引起的心肌损伤可能导致该检查呈现假阳性结果。心肌核素显像由于诊断的特异性低，有放射线暴露和费用比较昂贵等缺点而限制了其在心肌炎诊断的应用。

MRI可能发现心肌炎的组织改变。初步研究提示，MRI可能发现心肌炎患者的心肌壁信号强度异常。有报道，应用T_2-加权成像发现数例急性心肌炎患者的心肌水肿。新近，造影增强MRI可以发现心肌炎的特异性改变。MRI造影剂马根维显溶液于炎性病变区域聚积。亲水性造影剂在含水组织的细胞外聚积。马根维显溶液增强了T_2-加权成像。对19例临床怀疑心肌炎患者和18例正常人进行造影增强MRI成像。与对照组相比，心肌炎组的整体室壁信号较强。造影增强MRI和超声数字化成像可以识别炎性病变的区域和程度，在诊断和监测病情具有重要的价值。

无创检查发展前景看好，但是，心内膜心肌活检仍旧是诊断标准。

(5)治疗：急性心肌炎治疗的基本原则是支持疗法。根据病情，适当使用利尿药、血管转换酶抑制药、β-受体阻滞药和醛固酮受体拮抗药。在动物模型中，地高辛增加炎性细胞因子的表达，因此，应慎用该药物，使用宜从小剂量开始。

当急性心肌炎引起循环衰竭时，需要机械循环辅助装置以使病人能够等待心脏移植或心功能恢复。尽管心功能的改善与炎性浸润的清除相关，但是，7～70d的病程内，辅助循环装置可能是必需的。连续心内膜心肌活检、超声心动图检查、右心导管检查和运动试验等评价手段可以判断自身心脏的恢复情况或是否适合置入辅助循环装置。

免疫介导性损伤假说引发许多疑问，诸如发展为炎症性扩张型心肌病的心肌炎，在应用传统治疗外，是否需要抗感染治疗。Parrilo将102例扩张型心肌病患者分为3个亚组，分别为有效组、心内膜心肌活检或实验室检查存在活动性炎症组和无效组。该研究的主要终点是左心室射血分数增加≥55%。随访3个月，有效组67%的患者接受泼尼松治疗而达到终点，而对照组仅28%达到试验终点。随访9个月，泼尼松不再引起左心室射血分数的改善。无效组泼尼松治疗无效。尽管该研究结果为阴性，但是，研究者总结泼尼松治疗可以轻微改善临床终点，不过，仅局限于有效组的部分患者。

免疫抑制治疗活动性心肌炎的成功，促进了大型多中心心肌炎治疗研究的开展。该研究入组了111例活检证实的心肌炎患者，左心室射血分数低于45%，随机分为接受传统治疗组和外加泼尼松和硫唑嘌呤或环孢素的免疫抑制治疗组。研究的主要终点是28周后左心室射血分数的变化。所有患者基础状态下的平均左心室射血分数增加9%。因此，治疗方案的选择对于左心室射血分数的改善、临床转归和死亡无预测作用(图79-6)。

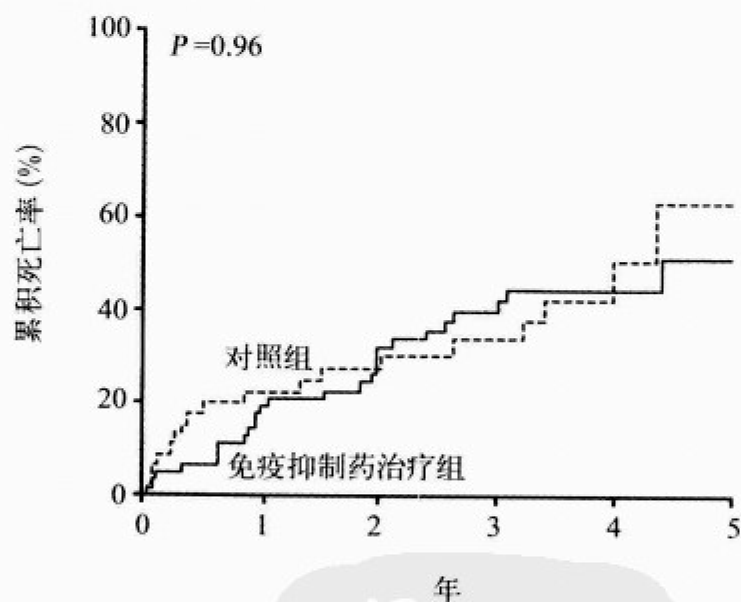


图79-6　心肌炎治疗试验研究结果，实际死亡率曲线提示各治疗组间存活率无差异性

另一项近期研究入组了84例扩张型心肌病患者，免疫组化证实炎症存在，进行免疫抑制治疗。这些患者随访至少6个月，心内膜心肌活检HLA表达增加，随机接受标准心力衰竭治疗或与泼尼松和硫唑嘌呤相结合治疗。随访2年，主要终点包括死亡，心脏移植和平均再住院率无显著差异。应用免疫抑制治疗的患者，左心室射血分

数在3～24个月，有所增加。

静脉注射高剂量免疫球蛋白(IVIG)具有免疫调节和抗病毒的双重效果。新发扩张型心肌病的儿童和围生期心肌病妇女注射IVIG能够明显改善左心室功能。随后，初发心力衰竭的患者10例，进行小规模的开放性标记研究，其中9例患者的心功能明显改善。可惜，当球蛋白测试前瞻性与安慰剂对照的研究中，在62例近期发生扩张型心肌和左心室射血分数低于40%的患者的治疗结果令人失望。1年后，尽管16%的IVIG治疗组患者左心室射血分数增加，但是安慰剂组的心功能改善情况与之类似。因此，免疫调节治疗无效。

从总体看来，这些研究并不支持心肌炎患者使用免疫抑制治疗。可是，目前的数据说明活动性心肌炎的亚组更有可能从免疫抑制治疗中获益，但，目前尚无统一方法学证据。

最近，欧洲心脏炎症性病变的流行病学和治疗试验正在评价抗病毒治疗的可行性。肠病毒滴定阳性的患者被随机分为α-干扰素治疗组和安慰剂组，而巨细胞病毒性心肌炎则接受静脉免疫球蛋白治疗或使用安慰剂。主要试验重点是左心室射血分数增加≥5%。

(6)预后：1/3心肌炎患者会有一定程度的恢复，但会遗留一些心脏方面的异常，从轻微的心电图异常到重度心力衰竭不等。近40%的患者会完全恢复。目前，尚无可靠的临床标准预测患者的恢复情况，不过，绝大多数左心室射血分数轻度减低和心功能NYHAⅠ级或Ⅱ级的患者能够晚完全恢复。与之矛盾的是，暴发性心肌炎病程中会出现循环衰竭，但是远期预后相当好。一项研究表明，该类患者无需心脏移植而存活率高达93%，与之相比，急性心肌炎的存活率仅为45%。

心肌炎的预后与病因有关，但是，发展到心力衰竭时，与特发性心肌病相比，5年死亡率高达50%～60%。慢性炎症，病毒持续存在或二者兼而有之，都可能影响病情和预后。将来的治疗需要明确病因，进行靶向治疗从而改善存活率。

(7)人类免疫缺陷病毒：人类免疫缺陷病毒(HIV)作为引起扩张型心肌病的病因，逐渐被人们所认识。在城市中心的一些医院，这样的诊断非常常见。在20世纪80年代早期该病毒的出现，提示其引起特有的机会性感染，可能演变为心力衰竭。这种类型心肌病的病因可能包括HIV病毒感染心肌细胞或与其他亲心性病毒联合损伤心肌，病毒感染后的自身免疫反应，违禁药物或药物治疗所致的心脏毒性损害。Barbaro等研究了952例无症状HIV患者的扩张型心肌病发展。有违禁药物的使用史，曾患心脏疾病，曾使用抗反转录病毒或免疫调节药物进行治疗，射血分数低于50%者除外。随访60个月，8%的患者最终发展为扩张型心肌病，年发病率16‰。发展为扩张型心肌病的诱发因素是CD4±细胞低于400/ml。83%的患者有心肌炎病史。92%活检阳性，应用原位杂交技术，发现HIV核酸序列。联合感染的患者可检测到如B型柯萨奇病毒、巨细胞病毒、EB病毒序列。其他研究结果亦提示，病程和使用违禁药物与心肌病的发展有关。

由于心力衰竭与HIV感染后症状相似(如乏力、消瘦等)，对此类患者进行详尽的心脏方面的随访能够尽早发现左心室功能不全。传统的心力衰竭治疗能够减轻症状(见第88章)。

(8)巨细胞病毒：巨细胞病毒(cytomegalovirus，CMV)能够引发普通人群的心肌炎，但是，多数病例呈自限性且无症状。在心脏移植的受体中，CMV心肌炎患者病情更为严重，导致心脏功能不全。静脉使用更昔洛韦可有效根除病毒。早期CMV感染与同种移植冠状动脉疾病有关，是1年后主要死因。假设认为，内膜下成纤维细胞或内皮细胞感染引起免疫损害终将导致病情危重。

2. 非病毒感染

(1)Chagas病：美洲锥虫病或Chagas病是引起心力衰竭的最常见因素。被猎蝽虫叮咬，导致克氏锥虫感染，成为南美和中美洲的地方病。

(2)发病机制：由于寄生虫难以在心肌存活，因此慢性南美锥虫病性心肌病的发病机制备受争议。在病毒性心肌病的模型中，心肌损伤是免疫介导的。细胞和体液免疫反应并存。心肌活检提示慢性Chagas病的炎性浸润，主要包括大量CD8+T细胞和少量CD4+T细胞。辅助T细胞的激活是最为有效的防御寄生虫反应，可见，宿主发生了免疫抑制反应。有假设认为，CD4+T细胞在急性克氏锥虫感染阶段表达消失，与寄生虫耐受机制有关。主要证据源于IL-1能够辅助T

细胞恢复功能，从而提示巨噬细胞的缺失。此外，IL-2及IL-2受体在炎性浸润时缺乏，从而可能削弱了辅助T细胞的作用。

(3)临床表现：寄生虫疾病一般急性起病，通过血行播散侵犯全身组织和系统。表现为严重的炎症反应，单核细胞增多、发热、大汗、肌痛、心肌炎、肝脾大，病死率约5%。多数患者能够在急性期恢复，进入无症状的潜伏期，20%～30%的患者在感染后20年呈慢性病程。

慢性阶段是组织逐渐破坏的结果。胃肠道和心脏是最常见的受累器官，主要死因是心力衰竭。在内脏，肠肌层的破坏最终导致食管扩张和巨结肠。在心脏，心肌纤维和浦肯野纤维被纤维化组织所替代，常见慢性淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞浸润，1/4的患者体内可以发现寄生虫。

急性病变的诊断依据是受感染患者血液中检测到锥虫成虫。慢性感染患者，直接诊断价值不大，主要原因在于血液循环中的锥虫成虫比较少。宿主诊断(被猎蝽咬伤患者的血液进行培养后可检测到寄生虫肠道)是最有价值的诊断，能够检测出约半数的患者。补体固定试验(Machado-Guerreiro试验)检测Chagas病的敏感性和特异性也很高。其他的实验室检查，必须倚赖于血清学检验的阳性结果(如免疫荧光检验法检测抗体、酶链免疫吸附试验、红细胞凝聚试验)和Chagas病的相关临床症状、体征。

心内膜心肌活检的检查结果可见Dallas诊断标准的活动性心肌炎的特征。无创性检查一般为超声心动图的节段性室壁运动异常、尤其是心尖部室壁瘤形成。心电图可见完全性心脏传导阻滞、房室传导阻滞或11%的受感染患者可见右束支阻滞伴有或不伴有束支阻滞。室性心律失常可能需要抗心律失常药物进行治疗。

慢性Chagas病的治疗主要针对有症状患者，完全性心脏传导阻滞者需置入起搏器，近期室性心律失常者置入埋藏式心脏复律除颤器，心力衰竭的标准治疗同其他类型的心肌炎。抗寄生虫药物如硝呋莫司和苯并咪唑可以清除急性期血液中的寄生虫，是典型的治疗药物。该药适用于初次发病者，亦可以作为具有高度复发可能的预防性用药，如在免疫抑制治疗以后。Chagas心肌炎的免疫抑制治疗存在争议，心脏移植则是终末期顽固性心脏疾病的有效治疗措施。

(4)Lyme病心肌炎：Lyme病源自蜱叮咬后的博氏疏螺旋体感染。感染患者心脏受累的最初症状往往是完全性心脏传导阻滞。左心室功能不全比较少见。心内膜心肌活检提示活动性心肌炎。活检很难见到螺旋菌。应用四环素治疗后，可以使用皮质类固醇治疗Lyme病心肌炎。

(5)引起心肌病的其他感染因素：乙胺嘧啶和硫胺嘧啶可以治愈刚地弓形虫病，常见于免疫缺陷的宿主。细螺旋体病也是心肌炎死亡的常见原因。50%病例心电图可见ST段和T波的改变。

(6)风湿性心肌炎：风湿性心肌炎发病率在20世纪后半叶明显下降。抗生素治疗的有效性、细菌毒力的变化、A组链球菌的血清型可以解释该病发病率降低的原因。

急性风湿热可发生于儿童和青少年。有间接证据表明，其常常伴有A组葡萄球菌性咽炎发生。风湿性心肌炎很有可能是链球菌产生的毒素对于自身免疫作用的结果。A组链球菌的部分组织成分类似于人体组织。链球菌抗体通过交叉反应作用于心脏瓣膜的糖蛋白。风湿热患者的血清带有肌球蛋白和肌膜自身抗体。该病的特征性改变——风湿小体，提示心肌内持续存在局灶炎症性病变。这些结节可以在急性发病后持续存在数年。结节内存在包含肌球蛋白的巨噬细胞。

临床通过Jones标准进行诊断。主要标准是心脏炎症性改变，多发性关节炎，舞蹈病，皮下结节，链球菌前驱感染证据(如咽试子培养阳性；猩红热病史、抗链球菌溶血素滴度升高)。次要标准包括一系列非特异性表现，发热，关节痛，曾感染风湿热或有风湿性心脏病，ESR或C反应蛋白升高，P-R间期延长。2条主要标准或1条主要标准加2条次要标准，诊断即可成立。对于Jones标准是否需要结合多普勒超声结果，仍存在争议。

2/3的患者具有咽炎的前驱感染病史，发病1～5周后(平均18.6d)，出现风湿热症状。严重的致命性心肌炎罕见。5%～10%的患者发生充血性心力衰竭(CHF)。心肌炎病情较轻，主要累及瓣膜。体检发现发热和心脏杂音提示存在急性瓣膜炎症。二尖瓣受累几率3倍于主动脉瓣；因而二尖瓣听诊区杂音比较常见。心尖区可闻及舒张中期杂音。凯里·库姆斯杂音(Carey coombs's

murmur)又称"房室瓣口洪流杂音"(在心尖区闻及一舒张早期或中期的隆隆样杂音)的出现基本可以明确二尖瓣炎症存在。听诊可以发现主动脉瓣炎症可引起的主动脉瓣关闭不全。

心电图没有特异性的发现,常有P-R间期延长和非特异性ST-T改变。心内膜心肌活检证明有风湿结节及弥漫性淋巴细胞、多形核细胞、组织细胞和嗜酸性细胞浸润。风湿热患者的实验室检查结果提示抗链球菌溶血素"O"和脱氧核糖核酸酶B抗体,ESR升高,C反应蛋白升高。心外表现包括大关节的急性迁延性多发性关节炎。

阿司匹林和青霉素是主要治疗药物。皮质类固醇激素也能减轻症状。未证实静脉应用免疫球蛋白治疗能够改善临床症状或超声心动图结果。急性炎症阶段,二尖瓣修复术可能增加死亡风险,因而建议仅在对理想的抗感染治疗无效的心力衰竭者实施该手术。

一旦风湿热的诊断成立,需要预防性使用抗生素以防复发。最为有效的方法是在21岁前,每月肌内注射1 200万U的青霉素。

(二)非感染性

1. 高敏反应　高敏反应性心肌炎是嗜酸性细胞性心肌炎的早期阶段,原因可能是对于某些药物的过敏反应(表79-4)。甲基多巴,青霉素,磺胺类药物,四环素和抗结核药物的变态反应是引起高敏反应性心肌炎最常见的药物变态反应。其特点为外周嗜酸细胞增多,嗜酸细胞、多核巨细胞、白细胞浸润心肌组织(图79-7),发生急性坏死的心肌内可见嗜酸颗粒为主的碱性蛋白,提示是颗粒内容物的毒性作用所致。有报道停止使用致敏药物,应用皮质类固醇激素治疗效果良好。不过,以上述情况为首发症状的病例很少,多是致死性心律失常作为心脏受累的首发症状。

表79-4　引起嗜酸性细胞性心肌炎的药物

乙酰唑胺	oxyphenylbutazone
阿米替林	对氨基水杨酸
两性霉素	青霉素
氨苄西林	苯扎贝特
卡马西平	苯巴比妥
头孢克洛	保泰松
氯霉素	苯妥英钠
氯塞酮	螺内酯
去甲丙咪嗪	链霉素
氢氯噻嗪	磺胺嘧啶
吲哚美辛	甲氧磺胺嘧啶
白介素-4	磺脲类
异烟肼	破伤风类毒素
甲基多巴	四环素

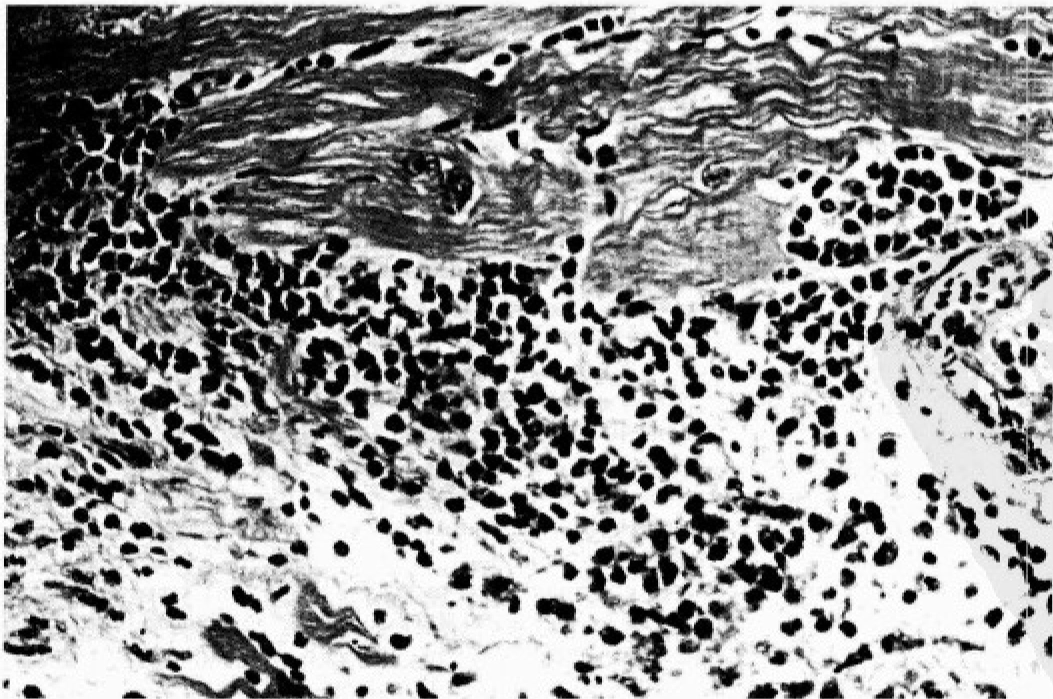


图79-7　显微照片示间质内有广泛的嗜酸性细胞浸润

2. 巨细胞性心肌炎　非常罕见，是侵犯心脏的炎性病变，多呈进展性，药物治疗效果欠佳。该病在年轻人多见，平均发病年龄为 42 岁(16～69 岁)。近 20％的病例伴有其他自身免疫系统疾病。诊断主要依靠心内膜心肌活检。广泛的或多灶性坏死伴有白细胞和组织细胞浸润的混合性炎症改变是组织学的诊断依据。嗜酸细胞多见，无肉芽组织增生却伴有多核巨细胞的浸润(图 79-8)。浸润细胞的免疫表型提示为 T 辅助淋巴细胞或抑制型 T 细胞。

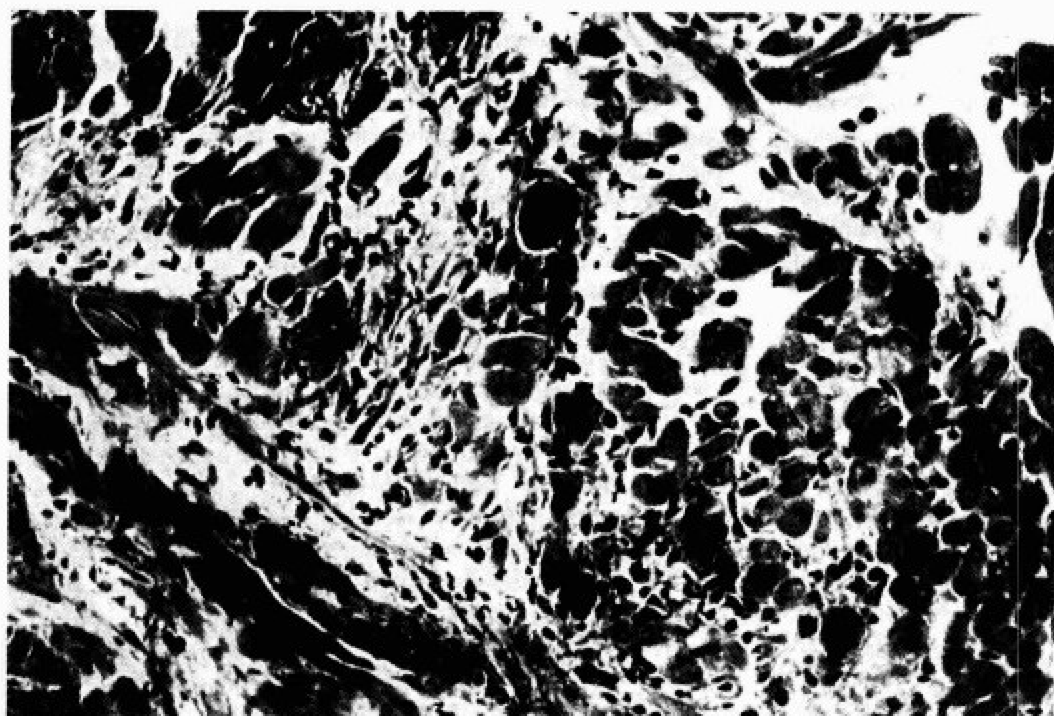


图 79-8　显微照片示广泛的心肌细胞受损和单核细胞大量多核巨细胞浸润

临床病程表现为进展性的充血性心力衰竭，通常伴有顽固性的室性心律失常。几乎所有病人都有这种心律失常，并且很快危及生命。巨细胞心肌炎存活患者与淋巴细胞心肌炎存活患者相比，存活率明显降低(图 79-9)。个案报道和巨细胞心肌炎注册(giant cell myocarditis registry)建议使用免疫抑制疗法，但是不单独使用类固醇类激素，非心脏移植患者的生命可以延长几个月。有些患者则需要机械辅助循环装置作为过渡，直至出现合适的心脏移植供体。但也有报道，个别病例完全恢复，实属罕见，一例患者应用 KTO3 和大量类固醇激素治疗巨细胞性心肌炎后，成功脱离双室循环辅助装置。尽管供体心脏可能再发巨细胞性心肌炎，但是，心脏移植仍旧作为该病的最佳治疗措施。移植 9 年后的患者，在常规心肌活检当中，仍旧可见巨细胞存在。这种细胞浸润可能是免疫抑制治疗所致的反应性增多。

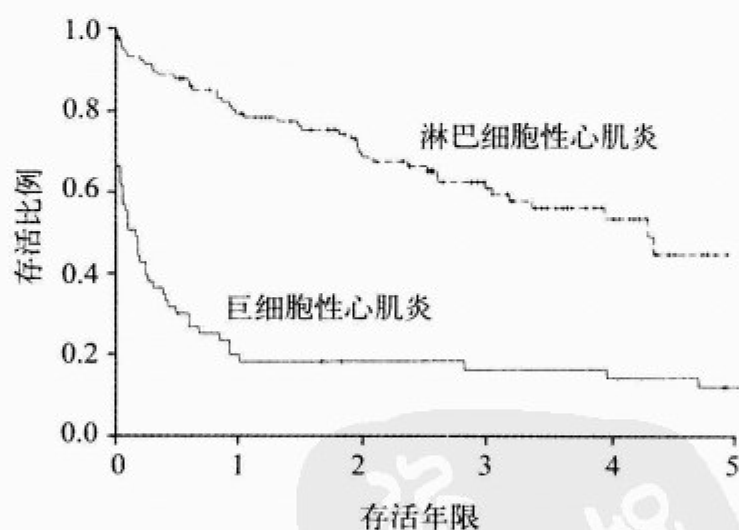


图 79-9　巨细胞性心肌炎和淋巴细胞性心肌炎的 kaplan-meier 存活曲线

二、围生期心肌病

1870 年，Virchow 首先报道了围生期心肌病是一种比较罕见的充血性心力衰竭。其发生率为 1/1 300～1/150 000。肥胖、经产、多胎、黑人妇女、

年龄>30岁的产妇发生率更高。双胞胎孕妇、子痫前期和长期使用子宫松弛药(预防早产)是该病的诱因。患者在孕程后3个月和产后5个月出现心力衰竭症状。当缺乏导致心力衰竭的确切证据,而患者又无结构性心脏病变时,可以考虑本病。实际上,怀孕所引起的血流动力学负荷增加经常暴露以前未确诊的心脏疾患。

(一)发病机制

该病发病原因不明。可能的机制包括营养缺乏、遗传病、病毒感染或自身免疫性因素、激素分泌异常、容量负荷过重、乙醇、妊娠所引起的生理性负荷增加,或未确诊过的原发性扩张型心肌病。几项证据表明,围生期心肌病是由病毒感染或自身免疫因素造成的心肌炎所致。妊娠会构成一种相对的自身免疫抑制状态,对于亲心性病毒的易感性增加。此外,一些研究证实,该类患者的心内膜心肌活检提示曾有过心肌炎病史。还有学者假设,围生期心肌病是一种自身免疫疾病,尤其是胎儿和子宫内膜抗原与患者心肌细胞产生交叉反应。曾有案例报道,一例围生期心肌病妇女,在分娩后子宫退化,体内对肌动蛋白和肌球蛋白产生平滑肌和肌动蛋白抗体。这些抗体最终与心肌细胞发生交叉反应,导致心肌病发生。

(二)临床特点

该病的临床表现以心力衰竭症状为主,主要症状包括气短、劳力性呼气困难、水肿、心悸、晕厥、猝死、血栓栓塞等。由于妊娠期间的血液高凝状态,导致血栓栓塞发生率增高。体格检查可闻及第三和第四心音,三尖瓣或二尖瓣关闭不全杂音,水肿,肺部啰音,腹水,肝大,颈静脉怒张。心电图常提示左心室肥厚。超声心动图可见左心室扩大或全心扩大。心内膜心肌活检可发现50%的患者感染过心肌炎,但是,该结果无特异性。围生期心肌病患者在发病后即行心肌活检,检出率最高。

(三)预后和治疗

对围生期心肌病患者的自然病史充分研究的数据很少。在一个小系列27例的研究,随访6个月测量左心室大小,其中14例(50%)患者的左心室大小正常。无一人死于充血性心力衰竭,而心脏呈渐进性扩大的患者,5年内85%的患者死于充血性心力衰竭。该学者认为,如果充血性心力衰竭持续6个月以上,其病情基本不可逆,预后往往较差。O'Connell等的研究结果与之类似。以上学者均认为,当患者发病时的左心室射血分数比较高,左心室内径较小时,其远期预后更好。左心室功能的恢复与是否心肌炎的恢复相关(无论是否使用免疫抑制治疗)。使用皮质类固醇激素治疗该病仍有争议,应当用于心肌活检证实有心肌炎病史和持续性左心室功能不全的患者。妊娠期的血液高凝状态,导致血栓栓塞发生率增高;因此建议进行抗凝治疗。

尽管因顽固性心力衰竭而行心脏移植的患者在术后早期出现一定的排斥反应,但是,其术后存活率与原发性扩张型心肌病患者相当。

对于控制稳定的心力衰竭或左心室功能已经恢复的患者,此后再次妊娠的安全性仍旧值得关注。曾有过几例关于围生期心肌病患者再次妊娠的报道。患者最终的结果不尽相同,少数患者平安度过妊娠期,而其余患者心力衰竭恶化或发生暴发性心力衰竭。多巴酚丁胺负荷超声心动图试验可以评价左心室功能恢复到正常状态患者的心肌收缩储备受损的程度,建议所有患者采取适当的节育和避孕措施。

三、神经肌肉病

几类遗传性神经肌营养不良与心肌病相关。包括Becker病,Duchenne病,X染色体相关的心肌骨骼肌病,肌强直性营养不良(Sterinert病),先天性肌强直性营养不良,肢带型肌营养不良(Erb病),家族性中央核肌病,Kugelberg-Welander综合征,Friedreich共济失调,Barth综合征。每种肌病的心肌受累,自然病史以及诊断各不相同。

Duchenne病是与X染色体有关的躯干肌无力和心肌病。由于营养障碍基因突变所致。患者往往死于呼吸和(或)心肺衰竭。肌强直性营养不良患者一般在20～50岁发病,多伴有心律失常。

几种线粒体性肌病曾被报道。线粒体是运输氧的非常重要的细胞器,从而使细胞能够进行能量的生物化学合成。此外,线粒体也是储存钙的场所,调节细胞的pH。因此,线粒体的功能直接影响肌肉和心室的功能。线粒体是惟一有母性遗传DNA的细胞器,其编码几种呼吸链蛋白。线

粒体呼吸链蛋白酶的基因缺失——尤其是Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ基因的复合缺失是部分心肌病的病因。由于细胞包含有正常和突变的DNA基因混合序列，因此，线粒体肌病的表现差异极大。DNA可能发生缺失突变，在这些心肌病中比较常见。

线粒体肌病包括Kearns-Sayre综合征，慢性眼肌麻痹，肌阵挛性癫痫，蓬毛样红纤维病，线粒体脑肌病。MELAS综合征——(线粒体脑肌病，乳酸酸中毒，卒中样发作)与心肌病和全身性微血管病有关。Kearns-Sayre综合征是由于线粒体DNA基因缺失性突变所致。该眼肌病与扩张型或肥厚型心肌病有关，伴有传导系统异常。

从细胞质到线粒体分子转运的缺失亦与心脏、骨骼肌病有关。肉碱缺失就是其中原因之一，见本章后文。

四、浸润性心肌病

浸润性心肌病包括获得性和遗传性两种：主要有淀粉样变性，血色素沉着症，类癌，结节病，糖贮积病，心内膜纤维化，嗜酸性细胞增多综合征或硬皮病或Churg-Strauss综合征等其他血管疾病引起的心内膜心肌纤维化。

(一)淀粉样变性

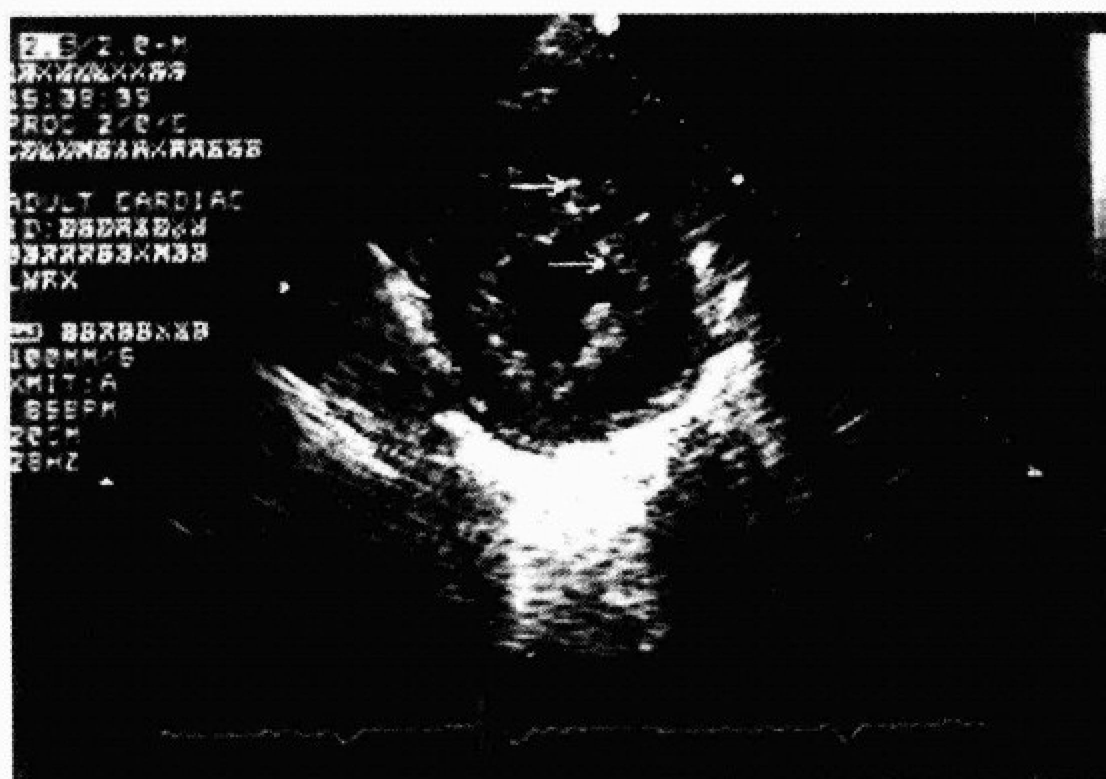
1. 分类和发病机制　淀粉样变性是浸润性心肌病最常见的类型，导致单克隆免疫球蛋白超量产生。继发性淀粉样变性主要原因是蛋白而非淀粉沉积。与原发性淀粉样变性不同，继发性淀粉样变性无全身性疾病，可呈家族性，老年人多见，或呈慢性感染病程(风湿性关节炎，青少年风湿性关节炎，强直性脊柱炎，Crohn病，多瘤性截瘫伴压疮溃疡，胆囊纤维化，静脉注射海洛因所致的局部感染)。家族性地中海热是常染色体隐性遗传病，是西班牙系犹太人，亚美尼亚人和地中海居民淀粉样物质沉积的病因。在家族性疾病中，血浆蛋白转甲蛋白(前白蛋白)仅40个位点的基因突变是导致淀粉样变性的原因。该病为常染色体显性遗传，是成熟蛋白上一个氨基酸位点的替代性突变所致的基因缺失(见第78章)。

心脏受累率随病因而有所不同。对于原发性淀粉样变性的患者，1/3～1/2的患者有心脏受累，超过1/4的患者发生症状性心力衰竭。继发性淀粉样变性患者心脏受累率更低。实际上，由于慢性炎症所致的淀粉样变性的患者，其淀粉样蛋白沉积的部位仅仅局限于微小动脉内膜和中层，而不累及心脏。家族遗传性淀粉样变性是最为罕见的全身性淀粉样变性，心脏受累不足4%；但是受累患者中，68%表现为心肌病。家族遗传性淀粉样变性最初可以表现为进行性神经病变、心肌病或肾脏受累。部分家族性淀粉样变性甚至无症状，而另外一部分则可表现出明显的心脏受累症状。老年心肌淀粉样变性在老年人中比较常见，但通常不产生明显的临床症状，只有在尸检中才发现。

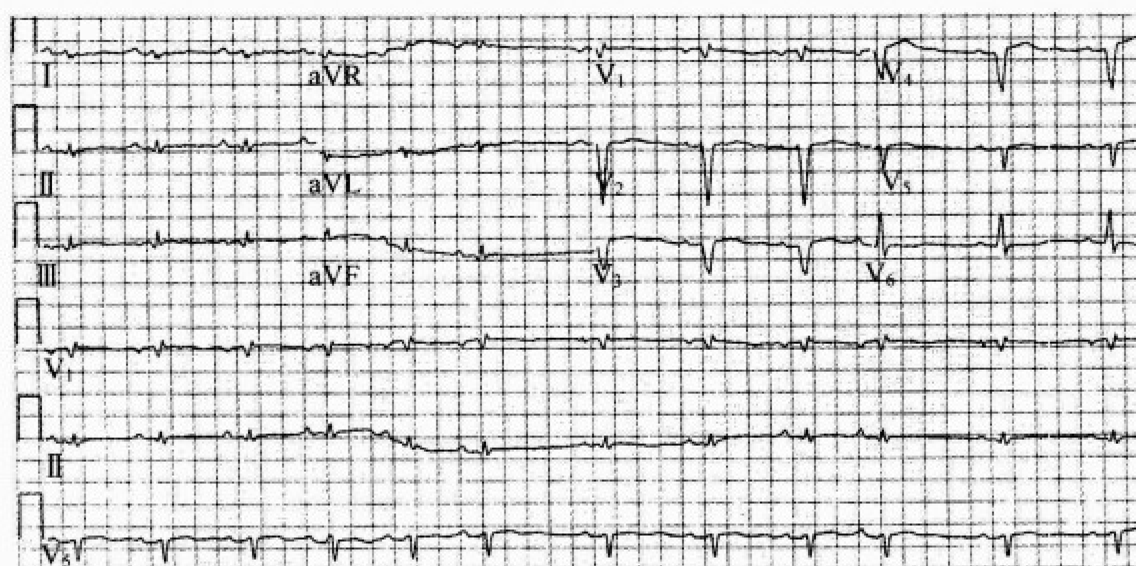
2. 临床表现　淀粉纤维较硬，导致心脏舒张松弛的异常，引起舒张功能不全；但是，当心肌发生淀粉样变性时，收缩功能不全则成为主要表现。在病程上，可以呈限制型心肌病或充血性心力衰竭改变。病变晚期，淀粉样物质明显沉积时，左心室收缩功能恶化。临床表现为充血性心力衰竭，右心系统也常常受累。血管受累时可能引起猝死和心肌梗死。房性心律失常，尤其是心房颤动最为常见，与血栓栓塞发生率增高相关。

3. 诊断　超声心动图检查所见和心内膜心肌活检结果可以诊断。超声心动图可见左心室壁对称性增厚，弥漫性回声增强，心肌可见颗粒样或点状回声(图79-10A)。病变早期，左心室舒张充盈异常，快速充盈相的充盈速率和容积减低，伴心房收缩力增加。尽管超声心动图提示明显的室壁肥厚，但是心电图则提示低电压(图79-10B)。假性梗死波形或前壁梗死后波形常见。当超声心动图提示室壁厚度超过11mm而无高血压或瓣膜性心脏病病史、心电图提示不明原因低电压(＜0.5mV)时，提示心脏受累。多数心脏受累患者的血清或尿样中可见单克隆蛋白突，提示是致病的主要物质。

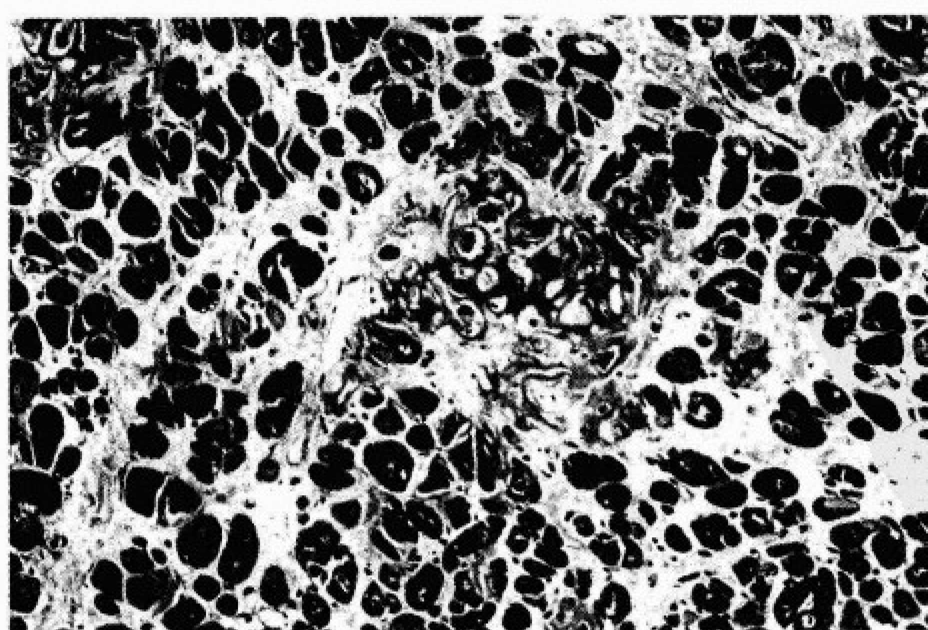
心内膜心肌活检，应用刚果红染色可见淀粉样物质，多位于细胞外周或结节、心内膜心肌或心肌血管的间质内。硫酸化阿利辛蓝，甲基紫罗兰和硫(代)黄素T是观察心脏淀粉样物质的其他组织化学染色方法(图79-10C)。κ、λ轻链和前白蛋白的免疫过氧化物酶染色可以对于心脏淀粉样变性类型进行分类。活检样本的电子显微镜检查可能是识别淀粉样变性的最为敏感的方法(图79-10D)。



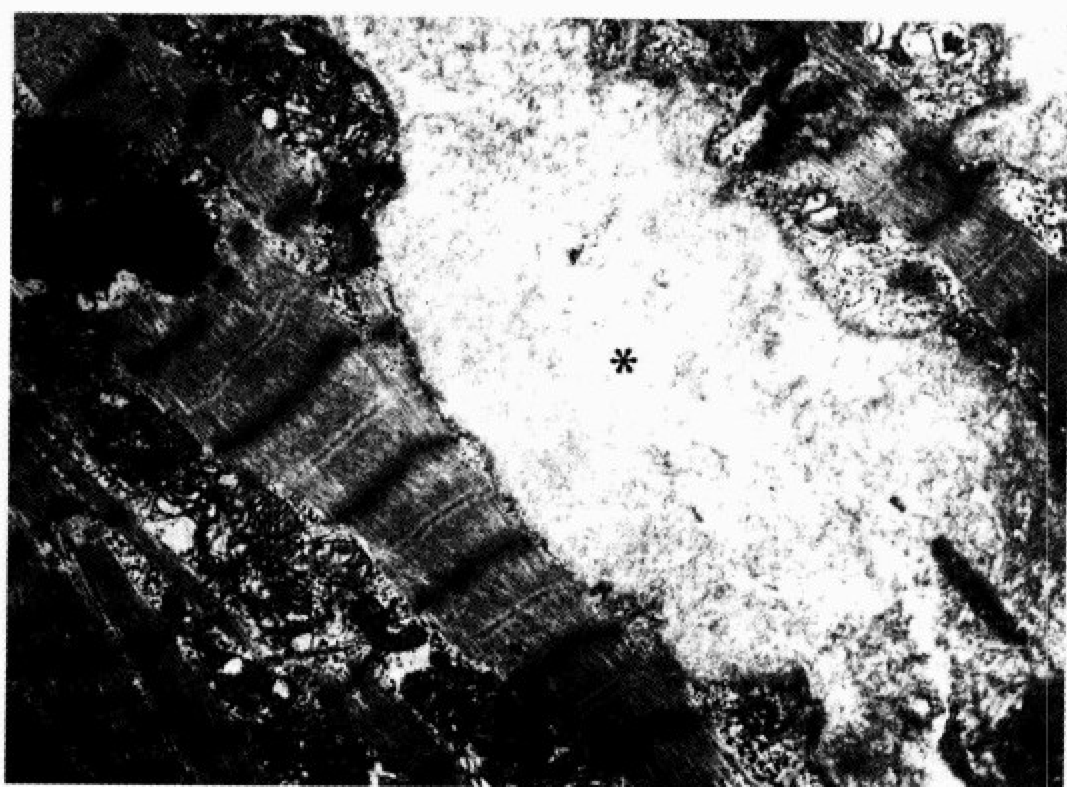
A



B



C



D

图 79-10 心脏淀粉样变性

A. 胸骨旁短轴二维超声心动图提示左心室壁对称性增厚，心肌呈颗粒样回声；B. 12 导联心电图提示低电压和假性梗死波形；C. 显微照片提示弥漫性的蜡样物质浸润间质（HE 染色，放大 60 倍）；D. 心脏活检组织显微电镜下可见淀粉样物质沉积（见星号）

^{99}Tc 焦磷酸盐和^{111}In 抗肌凝蛋白抗体的放射性核素成像提示弥漫性摄取增加，也有助于心脏淀粉样变性的诊断。

4. *治疗* 使用利尿药后充血性心力衰竭症状明显改善，但是由于心脏和肾脏的病变，剂量往往需要增加。由于药物与心肌内淀粉纤维结合，导致心肌地高辛浓度增加，从而增加了地高辛中毒的可能。因此，地高辛应慎用。禁用 β-受体阻滞药和钙通道阻滞药。

依据心肌受累的程度，预后有所不同，但是，一旦发生心力衰竭，预后往往很差，5 年存活率低于 5%。实际上，心功能Ⅲ级或反复发生心源性晕厥的原发性淀粉样变性患者，存活时间一般不超过 6 个月。多普勒超声心动图可以为预后提供信息。舒张早期减速时间缩短，E/A 比值增大较左心室壁厚度或缩短分数更能预测心源性死亡。

临床试验证实，口服美法仑和泼尼松进行化疗可以延长患者寿命。但是，患者通常在尚未达到美法仑用量时就已死亡，或无法耐受该药物。干细胞移植后大剂量美法仑治疗原发性淀粉样变性仍在探索当中。

由于患者在心脏移植后可能复发，因此，心脏移植效果欠佳。术后早期效果与其他原因的心脏移植术后效果相仿；但是，由于供体心脏再发淀粉样变性，且病变迅速累及其他脏器，导致长期存活率低。由于供体的缺乏，在多数心脏移植中心不能为原发性淀粉样变性患者做心脏移植。联合心脏和骨髓移植正在积极的研究之中。

(二)结节病

1. *发病机制* 结节病是一种病因不明的全身性肉芽肿，其特点是细胞性免疫的过强反应。病理学标志是非干酪化肉芽肿（图 79-11）。病变初期呈现浸润性炎症反应，包括辅助诱导 T 淋巴细胞激活和大量巨噬细胞分泌细胞因子。巨噬细胞聚集，分化为上皮样细胞和多核巨细胞。成纤维细胞，肥大细胞，胶原纤维，黏蛋白呈球样包围炎性细胞。纤维化反应导致感觉神经纤维终器的损伤。

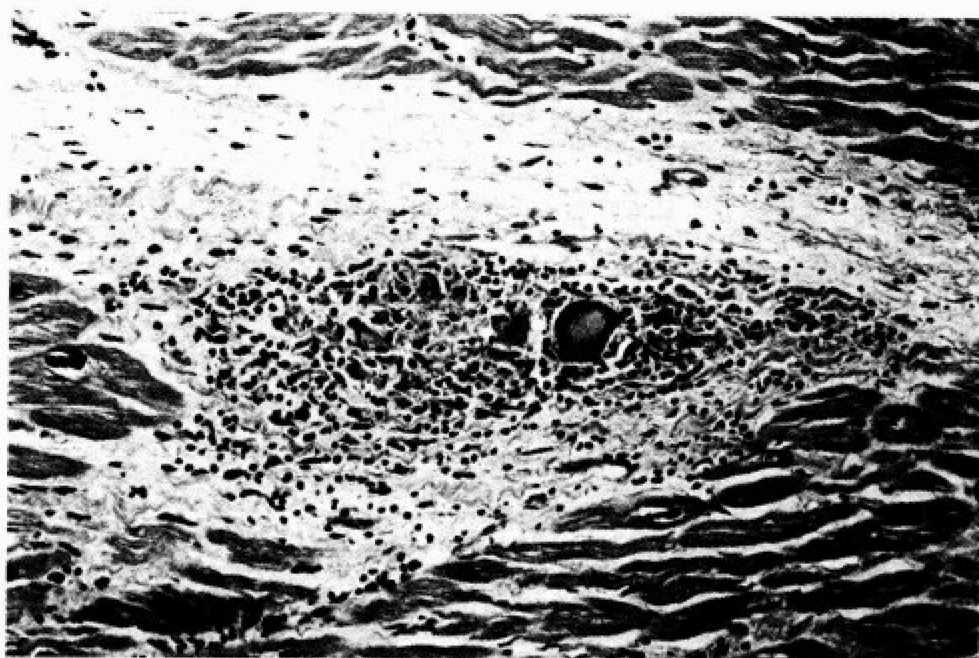


图 79-11　显微照片示间质内非干酪化肉芽肿伴多核巨细胞浸润(HE 染色,放大 40 倍)

经过大量病例观察发现,人与人之间暴露或暴露于环境因素/病原体引发疾病。基因的问题在疾病的发生过程中起着非常重要的作用,在暴露于侵犯性抗原时,细胞免疫反应的增大和肉芽肿的形成使宿主在基因方面易感染疾病。

2. *临床特点*　肉芽肿的临床表现多变。该病病变广泛,或局限于单个脏器。除肾上腺外的所有脏器几乎都可受累。淋巴、肺、心血管、肝胆管和血液系统都受累,超过 90%的患者肺脏受累。

心脏肉芽肿比以往的认识更为多见。38 例肉芽肿患者的尸检结果提示,其中 76%的患者心脏受累,占死亡原因的 50%。心脏肉芽肿更加具有致命性,死前诊断率要少于肺脏肉芽肿。其他的尸检研究结果提示,27%的心脏肉芽肿患者伴有心脏肉芽瘤。然而,超过 1/3 的肉芽肿患者在生存期无任何临床症状。最为常见的初发症状是猝死。心肌受累多见于 30～60 岁人群。不足 10%的肉芽肿患者其临床症状提示为心血管系统受累。

在心脏肉芽肿,心肌壁部分被肉芽瘤替代,室间隔上部和左心室乳头肌受累多见。心肌受累比心包受累更为常见。广泛肺脏肉芽肿伴间质浸润可引起肺源性心脏病。

由于心脏肉芽肿的部位和范围不同,临床症状和体征从一度房室传导阻滞到暴发性心力衰竭变化。一度房室传导阻滞、束支阻滞、完全性房室阻滞、室性心律失常、猝死、心力衰竭的发生率在 10%～20%。心力衰竭可以呈限制型心肌病表现或收缩功能不全。心力衰竭占心脏肉芽肿总死亡率的 25%,猝死比例为 1/3～1/2。

3. *诊断*　心脏肉芽肿的诊断需要有明确的其他系统受累的证据——包括淋巴结病,肝大,脾大或肺脏受累。个别病例可能心脏受累程度远远超过其他脏器受累程度,很少或甚至无其他心外组织的肉芽肿。胸部 X 线、心电图和超声心动图检查结果依心脏受累的范围和部位而有所不同。根据肉芽肿散在分布的特点,心内膜心肌活检缺乏敏感性,尽管特异性高,但是对于诊断帮助不大。磁共振成像可以用来诊断肉芽肿所致的瘢痕和病变心肌。

4. *治疗*　尽管目前尚无对照性的试验研究,但是大量皮质类固醇激素治疗可能有效,能够改变病程。使用皮质类固醇激素可以改善超过 1/2 患者的心源性症状,逆转心电图异常。尽管肉芽肿患者使用抗心律失常药物,甚至进行程序心室刺激,有可能导致心律失常复发或猝死,但是在必要时,可以使用抗心律失常药物。建议安装埋藏式自动复律除颤器。心脏肉芽肿诊断明确的患者,预后多变,但往往很差。247 例患者的研究结果提示,5 年存活率 41%,10 年存活率 15%。心脏移植也是有效的治疗办法,肉芽肿在同种异体移植物上的复发率很低,很可能与移植后的甾类

激素治疗有关。

(三)血色素沉着症

原发性血色素沉着症是一种先天性代谢异常，铁质可以在多个脏器沉积，包括心脏，结果心脏发生继发性纤维化。既可以表现为限制型心肌病，也可以表现为扩张型心肌病。静脉切开术效果理想。血液恶病质的患者多成分输血引起的继发性血色素沉着症，螯合治疗非常有效。诊断主要依据血清铁和铁蛋白升高及其引起的症状。心内膜心肌活检可以确诊(图 79-12)。

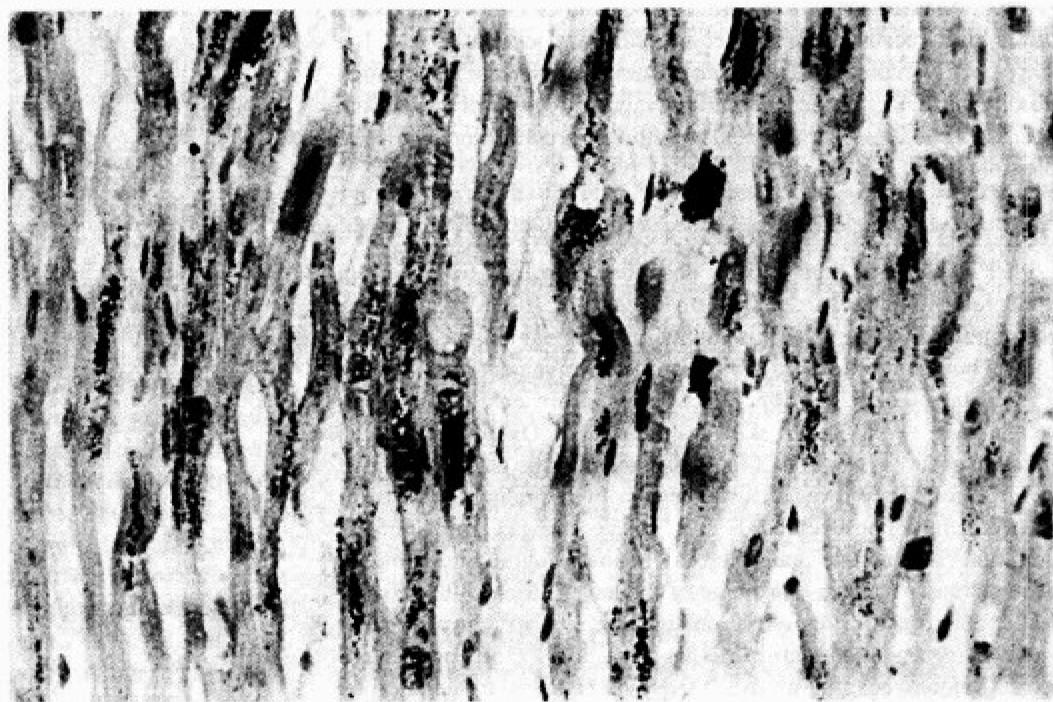


图 79-12 显微照片示血色素沉着症患者的心肌细胞 Perl 染色，可见散在的色素沉积

(四)类癌和其他浸润性心肌病

类癌性心脏疾病可以导致典型的限制性充盈，三尖瓣装置常常受累，而呈现非对称性改变。诊断一般依据右心系统受累的全身症状和体征。化疗或导管栓塞治疗后，原发肿瘤得到控制，心脏受累情况明显改善。当血流动力学受损严重时，建议行三尖瓣置换和(或)肺动脉瓣膜切开术和流出道扩张术。或者，三尖瓣或肺动脉瓣狭窄的瓣膜球囊成形术治疗同样有效。

其他的遗传性病变也可以导致浸润性心肌病。弹性假黄色瘤(亦称心内膜纤维弹性组织增生)是弹力组织的遗传性代谢异常，导致心内膜的增厚和钙化。遗传代谢性疾病，在婴儿期和儿童期即可引起大面积的心肌浸润。Pomp 病是由于 α-糖苷酶缺乏所致的常染色体隐性遗传病，大量糖原沉积于心肌和骨骼肌。有趣的是，其病理生理表现更类似于肥厚型心肌病而非限制型心肌病。

(五)嗜酸细胞增多性心脏疾病

Loffler 在很多年前首次提出嗜酸性细胞心脏病，其报道了心内膜病变，定义为纤维增生性壁性心内膜炎。最初，认为该病为单发性疾病，但目前，Loffler 综合征只是嗜酸性细胞增多综合征的部分表现。近期报道的孤立性嗜酸细胞性心肌炎病例，无心内膜受累证据，伴有或不伴有血管炎。嗜酸性细胞增多综合征特点是外周嗜酸细胞增多，心肌被嗜酸细胞所浸润，发生纤维化，最终瘢痕挛缩或血栓堵塞心腔。此为限制型心肌病比较严重的表现，归诸于闭塞性心肌病。

1. *发病机制* Loffler 心内膜心脏病是一种免疫性疾病，是累及双侧心室的异常嗜酸性细胞浸润的克隆。由于嗜酸性细胞及其颗粒的毒性作用，该组疾病的初始表现为心肌炎。实际上，过敏性心肌炎可能是该病的早期变异。慢性病变在嗜酸性细胞消失后，最终发生心内膜心肌纤维化。嗜酸性细胞心脏病以一侧或双侧心室的心尖部或瓣膜下区域心内膜纤维化增厚为特点。这些病理改变导致流出道梗阻和限制性充盈的血流动力学改变。

2. *临床表现* Loffler 综合征最初见于温带地区伴有嗜酸细胞增多综合征的 40 岁男性。可见弥漫性脏器受累(肺脏、骨髓和脑组织)，超过

75%的患者心脏受累。典型的临床表现为体重减轻，发热，咳嗽，皮肤红斑和充血性心力衰竭。半数患者出现明显的心功能不全，也是患者死亡的原因之一。X线胸片提示心脏扩大。心电图可见非特异性ST-T改变，心房颤动，右束支阻滞。超声心动图常见左心室局部增厚，房室瓣异常，瓣膜反流引起的心房扩大，限制性血流动力学特点。在进展性心内膜纤维化的患者，血栓可能引起心尖部闭塞而收缩功能仍旧正常。

诊断主要依靠急性期的心内膜活检。可见不同程度的急性炎症性嗜酸性细胞浸润。冠状血管组织学检查可见包括炎症浸润、纤维化和含有嗜酸性细胞的血栓形成等改变。纤维化的血管壁增厚可达几毫米。附壁血栓形成很常见。

病变早期应用皮质类固醇激素和细胞毒性药物治疗可能改善存活率。还需要应用地高辛、利尿药、减少后负荷和抗凝等心力衰竭的常规治疗方案。一旦纤维化形成，外科手术可以作为姑息治疗。

五、内分泌疾病所致的心肌病

(一)甲状腺功能异常

甲状腺激素对于心脏和外周血管的直接作用早已被人们所认识。心脏特异性基因的 T_3 能够介导心脏功能的改变。充血性心力衰竭患者的甲状腺激素的代谢异常。对84例进行性心力衰竭患者研究结果提示，其 T_3 水平很低。此外，当射血分数、血清钠和血流动力学参数等多因素回归分析提示预后较差时，患者 T_3 水平低或 T_3 比例倒置还可以作为预后的独立预测因子。T_3 水平减低被认为是对于代谢减低的适应性机制。此后，Hamilton等对Ⅲ或Ⅳ级心功能患者应用 T_3 进行静脉注射。左心室射血分数和(或)充盈压力无增加，但心排血量却有所增加。此结果被认为是 T_3 引起血管平滑肌松弛和外周血管扩张的继发性作用。运动峰值耗氧量增加可能与骨骼肌的氧摄取改善、肌肉组织灌注增加、或局部左旋甲状腺素作用引起的肌肉组织代谢改善有关。Moruzzi等的研究结果与之类似。其入选了20例患者，结果射血分数，心排血量和左心室舒张末直径均增加。功能性容量(functional capacity)和运动峰值心排血量均增加。

与甲状腺功能低下相似，甲状腺毒性作用可能导致心排血量的增加或降低。甲状腺毒症引起的长期心动过速和高输出状态最终将导致左心室扩张。终末阶段，收缩功能减低，引起低输出量的心力衰竭。该演变过程可以通过降低过高的激素水平而逆转。Umpierrez等对7例扩张型心肌病和甲状腺功能亢进患者的研究结果提示，丙硫氧嘧啶或甲巯咪唑治疗后，超声心动图检查发现患者的左心功能恢复正常。

(二)嗜铬细胞瘤

高血压及其后遗症是嗜铬细胞瘤的主要心血管表现。不过，有报道特异性儿茶酚胺诱导性心肌炎和(或)心肌病。死于肾上腺肿瘤患者的解剖标本可见心肌退行性变及纤维化。虽然，心脏受累并不常见，但肿瘤的病程是进行性的，嗜铬细胞瘤患者通常死于心血管原因，最常见的恶性心律失常或心衰。在26例中的15例嗜铬细胞瘤患者，进行了尸检，病理诊断证实为心肌炎。α和β阻滞药通常可使血流动力学稳定，为消除儿茶酚胺诱发的心脏毒性，肾上腺必须迅速切除，肿瘤切除后心脏病变可逆转。

(三)肢端肥大症

还不清楚，肢端肥大症性心肌病是一种特定的实质性疾病或是继发于与此病有关的高血压或动脉硬化。但是10%到20%的肢端肥大症患者发展成心衰。尤其是这些患者心脏内胶原蛋白含量较高，对常规疗法产生抵抗。病理显示心肌细胞的肥大，纤维化斑块，肌原纤维变性。炎症和变性对窦房结房室结的损坏可导致猝死。手术和放射疗法仍然是支柱，但往往心脏病的表现仍持续，尽管生长激素水平已下降。无心力衰竭的肢端肥大症的临床治疗，为降低左心室重量和改善舒张功能。

(四)糖尿病

弗雷明汉数据分析表明，糖尿病患者中发生心力衰竭的危险显著增加。即使排除冠心病或风湿性疾病，及年龄、性别、高血压、肥胖、高胆固醇血症的因素后，糖尿病患者发生心力衰竭的风险仍增加了5倍。此现象提示与糖尿病有关的代谢异常可能有助于心肌功能障碍及糖尿病所致的心肌病。组织学证据显示这型心肌病没有外膜心肌动脉硬化病变，心肌毛细血管基底膜的异常。有

典型的间质纤维化和小动脉透明样变。临床上可以发生收缩和舒张功能障碍，其严重程度与代谢的控制有关(见第86章)。

六、毒　　素

(一)乙醇

尽管少量、规律饮酒可以降低心肌梗死风险，但是，慢性饮酒是45%以上的扩张型心肌病患者的主要危险因素。在一项为期5年的随访调查中，20%的慢性酗酒女性和26%的慢性酗酒男性最终发展为扩张型心肌病。几乎10%的成人患者是严重嗜酒患者，乙醇的心脏毒性是主要病因。

1. *发病机制*　乙醇的心脏抑制作用已经在动物模型和正常、嗜酒群体的急性和慢性研究中得到证实。乙醇的慢性蓄积作用可以导致充血性心力衰竭、高血压和心律失常。乙醇或其代谢产物的直接毒性作用导致心脏损害。营养不良、毒性辅助因素、交感神经刺激或合并高血压可能促进疾病的进展。

饮入乙醇在肝脏通过乙醇脱氢酶系转化为乙醛。乙醛通过乙醛脱氢酶的氧化作用转化为乙酸。这些酶系的活性在不同个体和不同种属之间差异很大。因此，在饮入含乙醇饮料后，因个体酶系活性的不同，其体内乙醇和乙醛的水平而有所不同。乙醇和乙醛都是强血管扩张药。此外，乙醛能够明显增加儿茶酚胺的释放。乙醇和乙醛都干扰很多细胞代谢功能，包括钙的转运和结合，脂类代谢，肌纤维膜脂肪酸的合成，蛋白质合成，肌纤维三磷腺苷酶和线粒体的呼吸。尽管乙醇能够干扰很多细胞代谢过程，但是，主要机制尚未明确。近来，研究发现乙醇在多个器官系统，包括心脏，存在无氧代谢途径。非酯化脂肪酸被乙醇酯化为脂肪酸乙酯(FAEE)。这些物质在线粒体内蓄积而损害细胞功能。心脏由于缺乏氧化乙醇的代谢，而使脂肪酸乙酯在心脏的合成速度很快。其他研究提示其干扰脂质代谢可以导致三酰甘油蓄积和肌纤维膜脂肪酸合成的改变。甘油酰基转移酶活性的增强提高了酰基辅酶A水平，从而导致三酰甘油的蓄积。细胞膜的变化导致肌纤维膜钙摄取的减少。乙醇亦是钠-钾-ATP酶的抑制剂。

多年以来，酒精性心肌病一直被认为是营养不良所致。实际上，啤酒嗜饮者可以引发维生素B_1缺乏。由于啤酒内不含有维生素B_1，因此，引用这类高热量、糖类的饮料可能耗尽体内储备的维生素B_1，尤其是当维生素B_1摄入不足时。因此，仅有少数酒精性心肌病患者合并维生素B_1缺乏症。

乙醇饮料的重金属污染会导致心力衰竭。在19世纪，由于啤酒被砷意外污染引发的心力衰竭在曼彻斯特、英格兰蔓延。后来，在20世纪60年代，有报道存在酒精性心肌病的一种新的变异类型。患者表现为大量心包积液、低心排血量、静脉压增高和红细胞增多。经过大量的医学检测工作，该综合征与氯化钴污染有关，原因是氯化钴作为发泡剂加入啤酒中，从而增加和稳定酒量。去除该添加剂后解决了这个小规模流行病的暴发。

2. *临床表现*　尽管近10%成人严重嗜酒，心脏疾患在该群体中的患病率很低一明显低于同人群中肝脏疾病的患病率。虽然，证实了无症状心肌病患者中，酒精性肝硬化的存在，但是，代偿性肝脏疾病本身并不增加对于心脏功能的不利作用。此类疾病多见于严重酗酒10年以上的30～55岁男性。绝经前妇女发病极其罕见。一般，很难明确酗酒的总量和时间。严重慢性酗酒的一般标准包括饮酒125ml/d和(或)每日126～209kJ(30～50kcal)卡热量的来源于饮酒持续至少10年。Rubin等对50例无症状的酗酒患者进行研究，发现慢性酗酒患者的心脏多呈现心肌病改变，骨骼肌同样受累，乙醇对于骨骼肌的毒性作用呈剂量依赖性。

如若患者出现症状，则表现为劳力性呼吸困难，端坐呼吸，阵发性夜间呼吸困难，疲劳，乏力，心律失常或血栓栓塞征象。心房颤动最为常见，此前多见心房扑动或室性期前收缩。猝死可能是首发症状。心电图可见一度房室传导阻滞，左心室肥厚，非特异性室间阻滞，束支阻滞，Q-T间期延长。超声心动图多提示左心室肥厚，单个心腔或全心扩大，可见附壁血栓形成。

动物模型犬的左心室活组织检查提示呈现酒精性心肌病表现，光学显微镜检查下可见间质内有糖蛋白样物质聚积，电子显微镜下闰盘增大。研究还发现肌质网异常和肌膜下区域水肿。以上改变的严重程度与使用乙醇的剂量和时间相关。

酒精性心肌病心内膜心肌活检亦可见组织学改变，但是无特异性，包括心肌细胞缺失，纤维增生，肌膜完整性消失，肌纤维退行性改变，线粒体水肿，细胞间水肿。电子显微镜可见线粒体水肿，其内有高密度的线粒体包涵体，肿胀的囊泡状肌质网和肌纤维的破坏。

3. *治疗* 治疗主要依靠戒酒。戒酒对于病变和进展影响显著，病变较轻者尤为明显。停止使用乙醇后的动物模型，心脏恢复正常。在人类，酗酒量和时间与最终的转归明显相关。与中等量饮酒的患者相比，持续摄入乙醇超过100g/d的患者，其预后往往极差。酒精性心肌病患者，在戒酒后或摄入乙醇不超过60g/d的患者跟踪随访1年，结果提示其平均左心室射血分数改善13%，且持续改善超过4年。与之相比，持续大量酗酒的患者，心脏功能进行性恶化。

尽管在病变早期戒酒有效，病人心脏功能能够恢复，但是，选择戒酒的时间很重要，当出现严重的组织结构形态学的异常时，戒酒无效。已戒酒的酒精性心肌病患者的长期存活率高于原发性扩张型心肌病发生心力衰竭的患者。该结论基于大量使用血管紧张素转换酶抑制药和β-受体阻滞药治疗扩张型心肌病之前，其5年存活率低于50%。最近对338例扩张型心肌病患者应用血管紧张素转换酶抑制药进行治疗，结果发现，原发性扩张型心肌病的非心脏移植患者，最高存活率为7年，而继续酗酒的酒精性心肌病患者的存活率最低。戒酒后的酒精性心肌病患者的左心室射血分数和7年存活率明显改善，与原发性扩张型心肌病组患者结果类似。

(二)可卡因

心肌缺血，心肌梗死，冠状动脉痉挛，心律失常，猝死，心肌炎和扩张型心肌病都可能成为滥用可卡因的并发症。临床和实验研究证据提示以上结果与可卡因的一系列心脏毒性作用有关(见第50章)。

可卡因的心脏药理学作用可能部分的解释其毒性作用。阻断去甲肾上腺素的再摄取，可卡因可能引起心律失常，血管收缩，高血压，心肌病和室性心律失常。心肌病可能继发于心动过速或持续增加的左心室后负荷。

可卡因本身也对于心脏具有直接的毒性作用。对于离体兔心室组织和犬血流灌注的体外研究结果提示，大量的可卡因抑制心肌收缩力。犬的体内实验证实，静脉注射可卡因后，引起急性心室扩张和可逆性收缩功能减低。

有报道，在无冠状动脉病变和心肌炎病史的情况下，扩张型心肌病可以单独发生。心肌普遍受累，但通常为可逆性；与可卡因的直接心脏抑制作用有关。

可卡因引起的心肌损害，在临床和组织学上无特异性表现。心内膜活检和尸检证实心肌坏死，细胞间质弥漫性炎性浸润。患者可见“收缩带坏死”，类似于儿茶酚胺性心肌病，但不是本病的特征性表现。尽管可见嗜酸性细胞浸润，但是，可卡因不是高敏反应综合征的典型致敏药物。因此，该病的诊断一般是假设性的排除诊断。可卡因相关性心肌炎和心肌病的治疗无特异性，主要是戒毒和抗心力衰竭治疗。

(三)化学治疗药物

几种化学治疗药物可能引起急性和(或)慢性心肌病。其中，蒽环类抗生素(多柔比星)和环磷酰胺是引发心力衰竭的最常见药物。

多柔比星经常单独或与其他药物联合使用，用于治疗乳腺和食管肿瘤，20世纪60年代晚期用于治疗肉瘤和淋巴瘤。由于心脏毒性作用而限制其使用。引起心脏毒性作用的原因不明，但是，多柔比星不能够使自由基增多，而是增加氧负荷。并且，多柔比星治疗后，内皮抗氧化作用明显减弱。氧负荷增加导致肌原纤维和细胞空泡化减少，类似于多柔比星的药物作用。

多柔比星与早期和晚期的心脏毒性作用有关。导致多柔比星心肌病的危险因素包括年龄大于70岁，联合化疗，纵隔照射，基础心脏病变，高血压和肝脏疾患。早期或急性心脏毒性作用表现为心包炎-心肌炎综合征，无剂量依赖性。左心室功能不全罕见，但是，心律失常，传导异常，QRS低电压和非特异性ST-T改变比较常见。预后较好，停止化疗后，上述异常迅速消退。

与之相比，晚期或慢性心脏毒性作用与药物剂量相关，呈现退行性的心肌病表现，(图79-13)。在药物使用剂量超过550mg/m²时出现上述综合征。核医学连续评价射血分数可用于临床监测药物的有害作用。不过，组织病理学分级可

以明确使用多柔比星的安全性。蒽环类抗生素在使用最后剂量的1年之内发生心脏毒性作用，或在停药6～10年后迟发。因此，使用该化疗药物需要延长监测心脏功能的周期。



图 79-13　多柔比星的心肌毒性作用，肌原纤维丢失和细胞质空泡形成（甲基蓝染色，放大40倍）

蒽环类抗生素心脏毒性作用的最佳治疗措施是控制剂量。通过持续静脉注射而非弹丸注射药物以降低血药浓度，能够明显减少药物引起的损害。目前，多柔比星与其他抑制自由基形成的药物联合使用，而不降低药物的抗肿瘤作用的治疗方法正在研究当中。右丙亚胺，一种铁螯合剂，能够限制多柔比星的心脏毒性作用，已进入治疗乳腺癌或小细胞肺癌临床试验阶段。联合用药后，患者的心力衰竭的发生率和左心室射血分数下降的发生率降低。不过，右丙亚胺可能有骨髓抑制作用，因而有可能干扰抗肿瘤的治疗。普罗布考，一种抗氧化药，其有效性正在研究当中。

多柔比星引起的心力衰竭很难治疗，传统的心力衰竭治疗方法效果差。据报道，儿童使用多柔比星诱发的心肌病，在使用β-阻滞药后症状消失，左心室射血改善。以上药物的使用还需试验研究证实。

与蒽环类抗生素相比，环磷酰胺可能导致急性的心脏毒性作用，而与药物的累积剂量无关。可出现心包炎，收缩功能不全，心律失常，心肌水肿等异常。心功能欠佳的患者使用环磷酰胺，是引起药物毒性心肌病的危险因素。尽管死亡率不低，但是，存活患者无任何心脏后遗症。

（四）化学毒素

一系列的药物能够引起包括心肌病在内的心脏毒性作用。这些药物包括α-干扰素，IL-2，吩噻嗪，依米丁，二甲麦角新碱，氯喹，锂，碳氢化合物，铅，一氧化碳。心脏毒性药物详见表79-5。

表 79-5　药物毒性的主要心血管并发症

药物	心脏毒性作用
钴	充血性心力衰竭
可卡因	冠状动脉异常，心律失常，心肌炎，心肌抑制作用
α-干扰素	心律失常，扩张型心肌病，充血性心力衰竭
白细胞介素-2	心肌缺血，心肌梗死，心律失常，嗜酸性细胞心肌炎
吩噻嗪	心电图异常，心律失常，猝死
依米丁	单核细胞和巨噬细胞浸润，心电图异常
二甲麦角新碱	左心系统瓣膜受累，心内膜纤维化和心包受累，限制型心肌病或缩窄性心包炎
氯喹	心律失常，心功能不全
锂	心律失常，心脏扩大伴心肌退行性纤维化
碳氢化合物	心电图异常，心律失常，心脏扩大
铅	心电图异常，心律失常，充血性心力衰竭
一氧化碳	心律失常，一过性双室功能不全

七、营养不良相关性心肌病

(一)维生素

维生素 B_1 缺乏症或脚气病，可产生高心排血量的心力衰竭和严重的乳酸酸中毒。静脉注射维生素 B_1 后，血流动力学明显改善。不进行治疗干预的脚气病具有致命性。维生素D缺乏症和维生素D过剩均与心血管发病率和死亡率相关。曾有报道，25例成人的低钙血症性心肌病主要由甲状旁腺功能低下引起。与儿童类似，维生素D缺乏引起的佝偻病，低钙血症可伴发心肌病。成人维生素D过量可引起钙在心脏的沉积和Q-T间期缩短，但未见心肌病发生。与之相似，维生素A，维生素 B_6，维生素C和烟酸缺乏不直接引起心功能不全，但是，可能会产生心电图异常。

(二)硒

硒缺乏在心血管疾病中的作用是通过动物实验证实的一观察饮食缺乏硒的动物，发现硒缺乏可引起心肌病和猝死。心肌病与饮食中摄入硒的含量不足有关，在人类称为克山病。在中国土壤中缺乏硒的地域发现该综合征。硒缺乏引起心肌病还是硒缺乏导致心脏对于亲心性病毒易感尚不明确。柯萨奇B3病毒(CVB3/20)，未引起硒充足鼠的任何心脏损害，但是，却引起硒缺乏鼠的广泛性心肌炎。此外，缺乏硒的感染柯萨奇B3病毒的鼠恢复后，提取疫苗注射到硒充足的鼠上，诱发严重的心脏损害，提示病毒突变为一种致命作用的基因类型。以上发现可能是克山病发生季节性变化的基础。

该病在儿童和妊娠期妇女多见。克山病可以急性或慢性起病。在急性阶段，心源性休克，严重心律失常和肺水肿是收缩功能受损的主要表现。慢性病程可见中等到严重的心脏扩大，伴有不同程度的心功能受损；患者通常无症状。在补充硒酸钠后，其发生率明显降低。

除克山病外，一些间接证据证明，硒缺乏和心肌病有关。有报道，应用完全肠外营养治疗硒水平较低的充血性心肌病。充血性心肌病患者血清硒水平明显低于正常对照组。左心室射血分数与心肌病患者血硒浓度呈正相关。

(三)肉毒碱

L-肉毒碱是运载长链脂肪酸的重要复合物，在线粒体长链脂肪酸进行β氧化。正常心脏大约60%的供氧来自于脂肪酸的氧化，可见肉毒碱功能非常重要。由于肉毒碱的该功能，有个案报道提示肉毒碱缺乏可以表现为心肌病，因此认为，只有确保肉毒碱充足，才能保证正常心脏的能量代谢和收缩。有趣的是，并非所有肉毒碱缺乏患者都有心肌病表现。这可能与肉毒碱缺乏的程度或如何评价其作用有关。

肉毒碱缺乏可以为原发性，亦可为继发性。原发性缺乏与引起肉毒碱合成和转运的基因异常有关。原发性病变比较罕见，但病情严重，骨骼肌和血浆的肉毒碱水平低于正常的10%(图79-14)。几例个案报道初步明确原发性肉毒碱缺乏与心肌病相关。该类心肌病在出生后3～4年出现，尔后加重；不过，肉毒碱补充治疗有效。

继发性肉毒碱缺乏更为常见，多见于辅酶A代谢缺乏相关的大量基因病。长链和短链辅酶A脱氢酶缺乏的患者，肉毒碱水平减低到正常的25%～50%，心脏收缩功能受累。继发性肉毒碱缺乏也可引起肝脏，肾脏(范康尼综合征，肾小管性酸中毒)，营养不良，糖尿病和心力衰竭。很多继发性肉毒碱缺乏与心肌病相关。但是，在继发性肉毒碱缺乏的病例中，很难区分引起症状的原因是肉毒碱缺乏所造成亦或是潜在的基因代谢异常所造成。基于这些观察，和继发性肉毒碱缺乏伴心肌病的不一致的报道，似乎提示一个清晰而明确的强相关性只能存在于心肌病和原发性肉碱缺乏症之间。

(四)泛癸利酮

泛癸利酮(2,3二甲氧基-5甲基-6多异戊二烯-1,4苯醌)是心脏内线粒体氧化磷酸化的另一种重要物质。曾有假设认为心肌病患者活检发现泛癸利酮的缺失，可能导致心力衰竭。几项研究认为，心力衰竭患者口服泛癸利酮，无论在主观感觉和客观评价都有改善。这些研究规模比较小，并非随机双盲试验。最近，2组心力衰竭患者应用安慰剂和泛癸利酮的双盲随机试验结果进一步巩固了传统治疗方法的可行性。口服泛癸利酮的心力衰竭患者左心室收缩功能或生活质量未见明显改善，而其血浆中泛癸利酮水平已达到基线水平的2倍以上。因此，缺乏令人信服和一致的数据，泛癸利酮的补充治疗不作为心力衰竭的患者

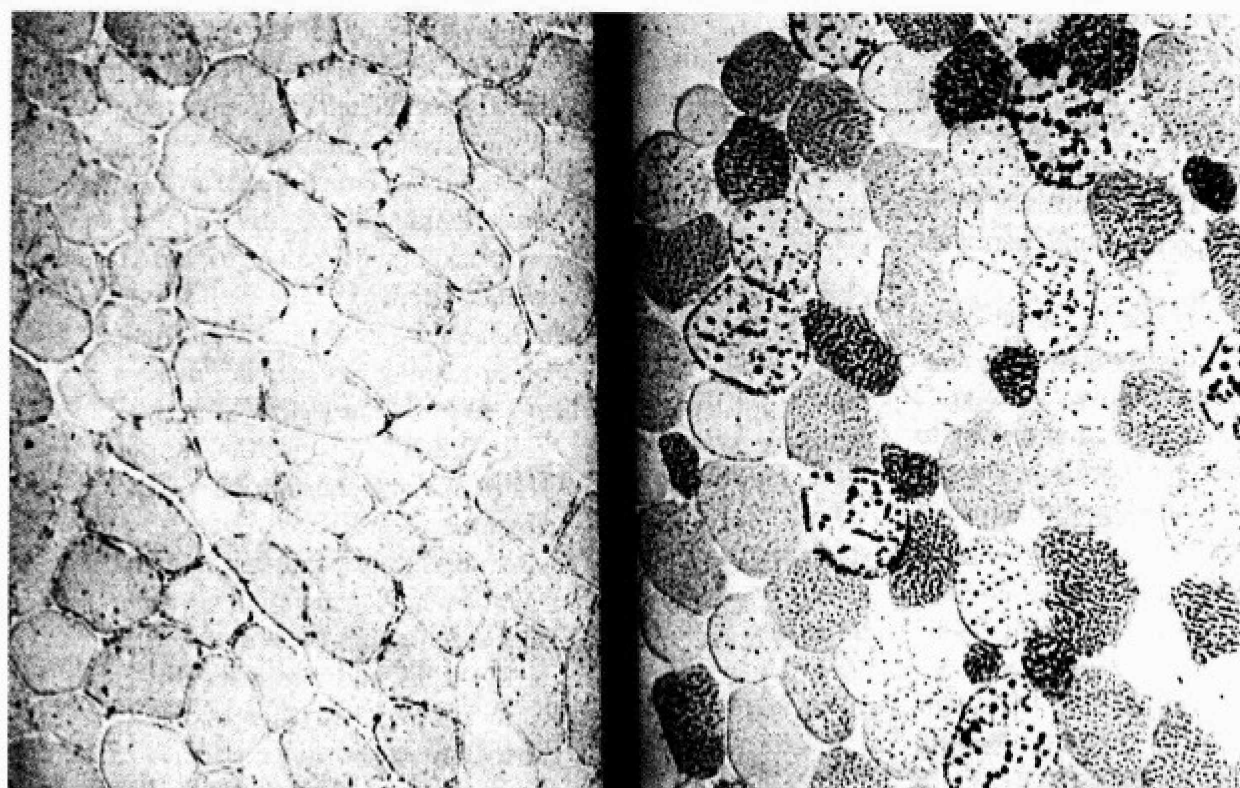


图 79-14 显微照片示苏丹红 O 染色，提示(右图)脂质沉积于Ⅰ型和Ⅱ型纤维正常和(右图)肉毒碱缺乏的骨骼肌

的基本药物治疗内容。

八、与代谢异常相关的心肌病

(一)高草酸盐尿症

原发性和继发性草酸盐血症的特点都是草酸钙晶体在不同的组织，包括心脏的过度沉积。草酸晶体多沉积于传导系统，引起传导阻滞，偶见心肌和冠状动脉受累。在组织学上，可见不同程度的细胞反应——包括纤维化，坏死，单核细胞浸润，异物巨细胞，心肌肉芽肿。原发性草尿酸盐血症在肝一肾联合移植后，能够得到逆转。

(二)高尿酸血症

动脉粥样硬化和冠状动脉疾病是痛风的最为常见的心脏受累表现，但是心肌疾病比较罕见。血管壁、心肌间质、瓣膜表面和心包可见尿酸晶体，多核巨细胞形成肉芽肿。

九、特发性心肌病

特发性心肌病(idiopathic cardiomyopathy，IDC)通常指病因不明的心肌病。特发性扩张型心肌病可能代表引起心肌细胞功能受损，心肌细胞缺失，心肌细胞肥大和纤维化等一系列疾病的最终阶段。是一种排除性诊断。IDC 的发生率占所有心功能不全比例的 7%～13%。1 278 例扩张型心肌病患者均就诊于一个大的第三级护理中心，广泛的诊断性检查包括心内膜心肌活检提示，51%的患者无病因学证据。心肌炎和隐匿性冠状动脉疾病是最为常见的病因。如本章前文所述，特发性心肌病可能是感染性心肌炎的最终结果。扩张型心肌病患者的心内膜活检可能提示存在炎症浸润。继续酗酒和未诊断未治疗的高血压也是心肌病的部分病因。肥厚型心肌病的家族性因素的显性遗传比扩张型心肌病更为普遍。不过，累积数字表明，基因因素也在扩张型心肌病中占有一定作用。当特发性心肌病的诊断一旦成立，排除可能的可逆性病因非常重要(表 79-6)。

具有自然病史的 IDC 的几项研究的结论认为该病的预后好于缺血性心肌病。β 阻滞药治疗的临床效果显著优于缺血性心肌病组，能够改善心脏功能。10%的 IDC 患者在使用 β 阻滞药后心脏射血分数恢复正常；因此，如果患者能够耐受，那么，考虑心脏移植前，选择 β 阻滞药治疗。

表 79-6 可逆性扩张型心肌病

伴有存活心肌的缺血性心脏病	**代谢性疾病**
未经外科干预的瓣膜性心脏病	高钙血症
炎症	低磷酸盐血症
巨细胞病毒	尿毒症
弓形虫	肉毒碱
支原体	**营养性**
Lyme	硒
中毒性	维生素 B_1
乙醇	**浸润性**
可卡因	血色素沉着症
钴	伯克(氏)肉样瘤
内分泌疾病	**过敏性**
甲状腺功能亢进	
嗜铬细胞瘤	

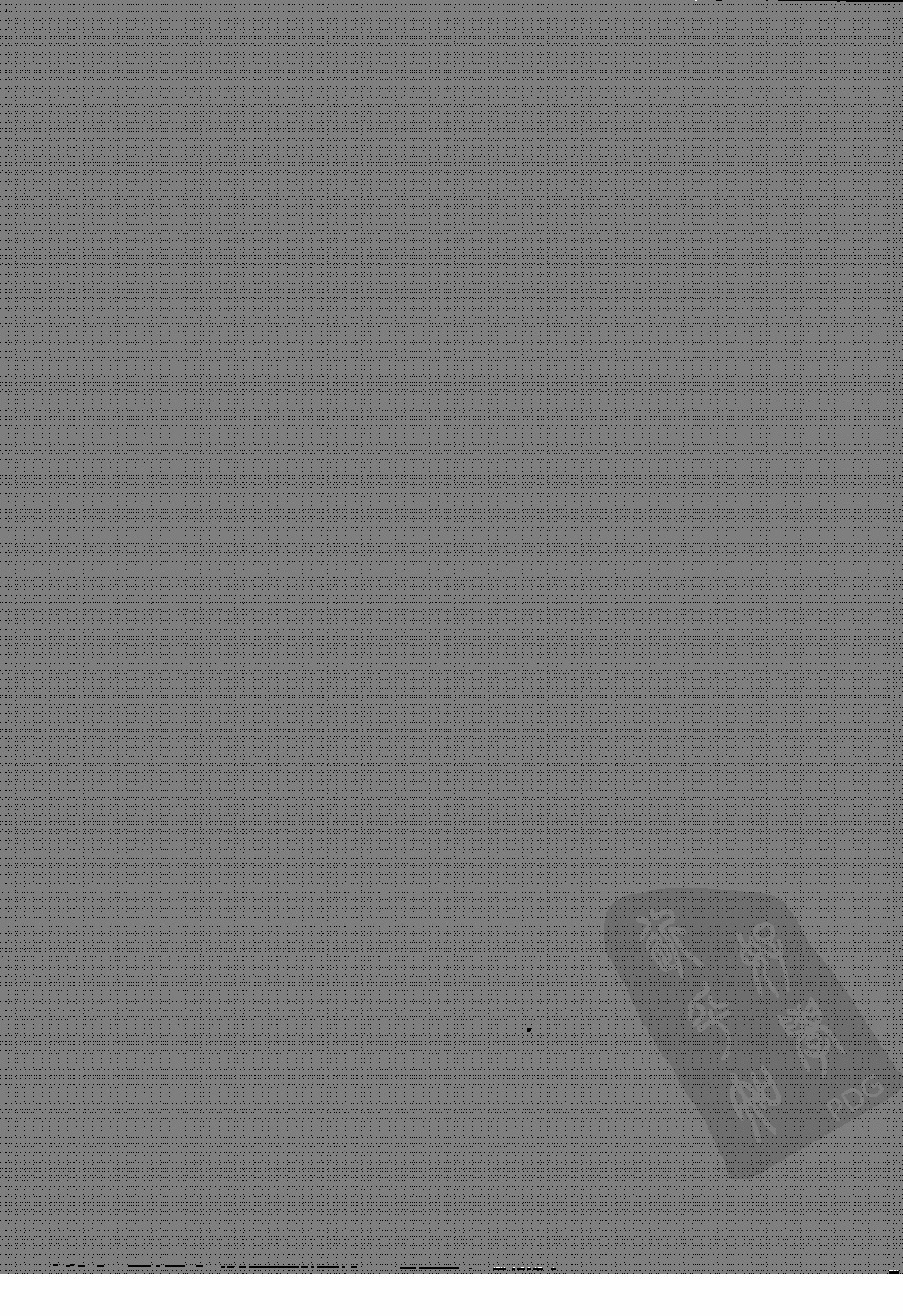
参考文献(略)

见本书所附光盘



第十二篇

心包疾患和心内膜炎



第80章 心包疾病

Brian D. Hoit/Michael D. Faulx

（王廉一 译 杨兴生 校）

一、急性心包炎 / 1868
(一)病史 / 1868
(二)体格检查 / 1868
(三)心电图 / 1869
(四)影像学和实验室检查 / 1869
(五)急性心包炎的治疗 / 1871
二、复发性心包炎 / 1871
三、心包积液 / 1872
(一)病因学 / 1872
(二)心包积液的性质 / 1872
(三)诊断 / 1872
(四)心包积液的治疗 / 1874
四、心脏压塞 / 1874
(一)临床表现 / 1874
(二)病理生理学 / 1875
(三)奇脉 / 1875
(四)体格检查 / 1876
(五)诊断性和影像学研究 / 1876
(六)心导管检查 / 1877
(七)心脏压塞的治疗 / 1877
五、缩窄性心包炎 / 1880
(一)临床表现 / 1880
(二)体格检查 / 1880
(三)诊断性与影像学检查 / 1880
(四)心导管检查 / 1882
(五)缩窄性心包炎与心脏压塞的鉴别 / 1882
(六)缩窄性心包炎综合征 / 1883
(七)缩窄性心包炎的治疗 / 1884
六、渗出-缩窄性心包炎 / 1884
七、特殊类型的心包心脏疾病 / 1885
(一)特发性心包炎 / 1885
(二)感染性心包炎 / 1885
(三)肿瘤性心包炎 / 1886
(四)心肌梗死后心包炎 / 1886
(五)放射性心包炎 / 1887
(六)创伤性心包疾病 / 1887
(七)肾源性心包疾病 / 1887
(八)黏液水肿性心包疾病 / 1888
(九)结缔组织相关的心包疾病 / 1888
(十)医源性心包疾病 / 1888
八、先天性心包疾病 / 1888
(一)完全性和部分性心包缺如 / 1888
(二)心包囊肿 / 1889

心包解剖学：心包由脏层和壁层组成。脏层心包是单层间皮组织与心脏外膜紧密相连，反映其为大血管的起源，同时心脏还被坚韧的纤维外套-壁层心包所包裹（图80-1）。心包腔是两层浆膜层间的密闭腔，正常情况下大约有50ml血浆超滤液，心包液。心包围绕着大血管在其上部反折形成两个潜在的腔隙：斜窦和横窦。在斜窦的前方是左心房，是最大的心包外腔隙。这也就可以解释为什么心包积液通常都不会在左心房的后面出现。心包胸骨上下韧带和心包横膈韧带限制心包的移动并将其固定在胸腔内，同时抵消呼吸和体位的变化对它的影响。膈神经隐藏在壁层心

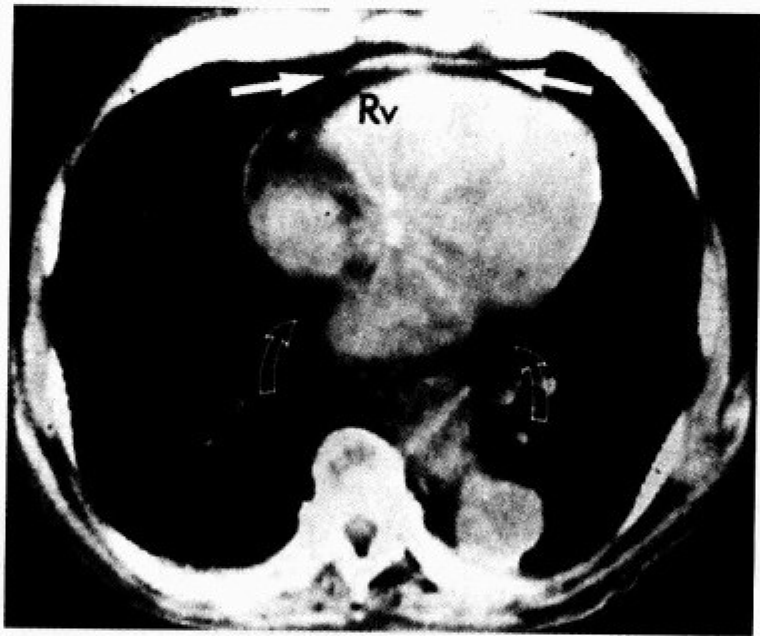


图 80-1 CT 扫描显示，正常心包为纤薄的曲线（开放的箭头）

心脏前表面的增厚（实箭头）很可能是右室脉动传播导致的伪像

包内，因此，行心包切除时易受伤害。

心包在组织学上，主要有致密的胶原层与散在的弹性纤维组成。丰富的胶原纤维及方向使心包具有黏弹性的及机械性能的特性。例如心包的压力-容积关系并非线性，开始的时候平坦（大的容积改变只引起很小甚至不引起压力的改变），在临界压力下，发生弯曲或像膝样改变，以陡峭的斜坡终止（小的容积改变即引起大的压力变化）（图 80-2）。此外心包是各向异性的，其在短轴的伸展较长轴明显。

心包生理学：心包并非生命所必须，即使先天缺如或外科手术切除，并不会引起严重的不良后果。但是，心包还是有着许多非常重要（尽管细微）的功能（表 80-1）。它限制心脏各房室的扩张，同时协调房室间的相互作用和连合。因此，一侧压力和容量的改变会引起另一侧压力和容量的改变。心包限制心脏充盈容积会影响心输出量以及运动过程中氧的运输。心包同时对心室充盈的定量与定性有影响。壁较薄的右心室和右心房，比阻力较大、壁厚的左心室更容易受心包的影响。

表 80-1 心包的功能

1. 机械性	平衡重力、惯性和静水压
(1)对心腔的作用	感染的机械屏障
限制心脏的急性扩张	2. 免疫作用
协调心脏房室间偶联与相互作用	3. 血管扩张作用
维持心脏房室压力-容积关系及心排血量	4. 纤溶作用
保持左心室形态结构	5. 调节心肌细胞结构和功能以及基因表达
(2)对整体心脏的作用	6. 药物和基因治疗的载体
润滑、减小摩擦	

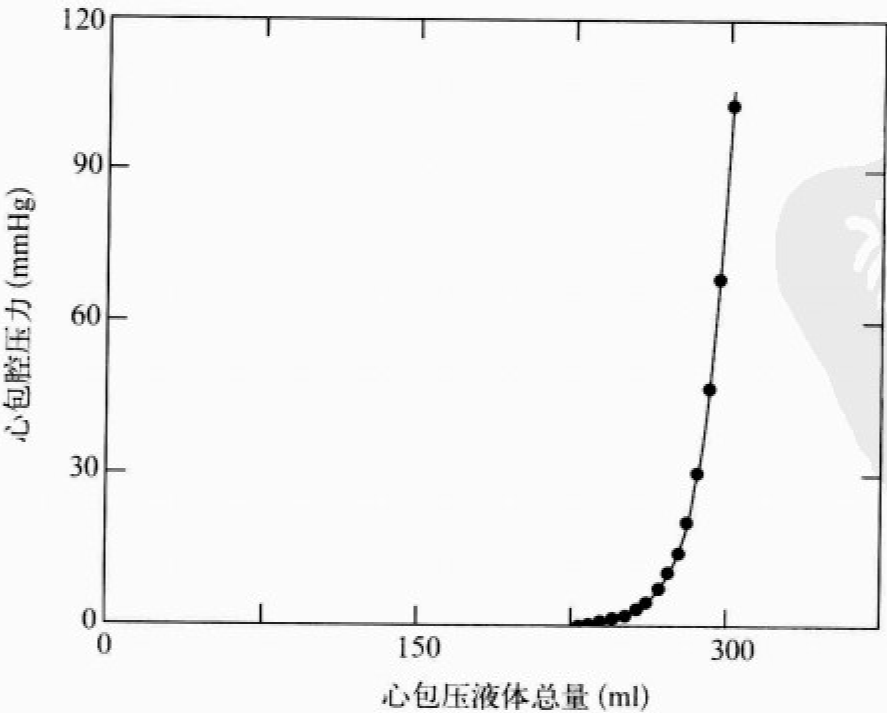


图 80-2 心包压力-容量关系图

尽管在生理心脏容量条件下，心包的约束对心室充盈影响的程度和重要性还有争议，人们普遍认为心包储备量（即在不受力的心包容量与心脏容量之差）较小，但当储备量超出标准容量时，心包的影响则变的非常明显。在血容量迅速增加，或者心脏体积迅速增加的一些疾病状态下（例如急性二尖瓣、三尖瓣反流、肺栓塞、右室梗死），就可能发生。相反，慢性的心包伸展导致"压力的松弛"，这可以解释为什么缓慢发生的大量心包积液，并没有心脏压塞。此外，心包适应心脏的增大表现出平缓的（例如平缓的伸展随着容量的增加）细胞性肥厚。心包增厚，以间皮细胞和基质重排为特征，在超声心动图上不出现舒张期异常是这种振动听觉病（vibroacoustic disease）的特征（形态与动态的变化压力的幅度大和低频噪声）。

心包还有许多其他重要的功能。它防止心脏过度扭曲和移位，减小与周围组织的摩擦阻力，同时也是防止邻近组织感染播散的解剖屏障。薄层的心包液体减少心包脏层的摩擦力，平衡重力、流体静力学的和心脏表面的惯性力，能够保证在加速时或心脏内各房室压力不一致时保持不变。心包还具有免疫、收缩血管、旁分泌以及纤溶的作用功能。心脏外间皮细胞可参与调节肌细胞结构和功能以及基因表达。最后，心包腔已经用于作为药物和基因治疗的载体。放射标记生长因子的研究显示，通过心包液体较通过血管内给药，可以使冠状动脉获得更多和更稳定的药物与作用。

心包微生理学：心包有丰富的神经支配。心包脏层内的神经受体、交感神经传出纤维、牵拉敏感的机械感受器受体、膈神经传出纤维，监测心脏容量和张力的动态改变。交感神经传出纤维的化学和机械感受器，可能负责传递心包性疼痛。

心包的间皮细胞代谢活跃，分泌前列腺素E_2、类二十烷酸以及前列环素等，这些物质调节交感神经传递、心肌收缩力甚至可能影响心包脏层冠状动脉血管张力。不稳定型心绞痛患者，血管生长因子、碱性成纤维细胞生长因子（bFGF）和血管内皮生长因子（VEGF）的浓度增高，说明这些因子对于缺血和损伤起着一定的作用。心包液体内的脑钠肽（BNP）水平，是比血浆 BNP 或心房利钠因子更敏感更准确地反映心室容量和压力的指征，在心力衰竭中可能起着一种自主分泌/旁分泌的作用。此外，心包 8-等位前列腺素 F（PGF）-2α（一种氧化应激标记物）水平的增加直接与心力衰竭的严重程度，以及心室扩张的加重相关，提示氧化应激在心室重构以及心力衰竭进展中的作用。

心包内压力：心包腔内压力是负压，可以通过一个充满液体的导管直接测量。在呼吸循环过程中，与胸腔内压力基本相等。心包腔内压力在心脏周期中有小幅波动（在心室射血时压力最低），而在呼吸周期中有较大的波动。尽管大多数人对于心包生理的理解是基于流体的压力，实际心包的约束力是触点（接触力）力，它等于流体压力加变形力（极像膝关节的一种力，通过将针插入关节间隙测量，尽管常是小得可以忽略不计）。心包腔内触点压力，通过扁平气囊测定，常常高于流体压力并随测量位置的改变而有变化。

球囊压力与心包腔内压力的理论值相似，心包腔内的压力是用心包切除术前后左心室舒张末压的差值计算的。这个理论压力有重要的含意，可用于理解在心室负荷发生改变时，如肺动脉高压、主动脉狭窄以及充血性心力衰竭等情况下，心包的作用；但不能解释心包对透壁的压力，如加速或减速过程中的影响。是流体压更相关还是接触压力更相关，在生理学家中仍有争议，但与临床医师关系不大，因为他们只是在有心包积液的情况下，测量心包腔内的压力。

心包病理学：尽管心包的结构非常简单，但对于有关的临床病理过程的了解却非常少。事实上，心包性心脏病只是包括心包炎（急性、亚急性或慢性纤维素性，非渗出或渗出性过程）及并发症、压塞和缩窄（急性、亚急性或慢性粘连、纤维钙化反应）以及先天性病变。虽然临床综合征有限，但包括感染、肿瘤、免疫/炎性疾病、代谢、医源性、创伤以及先天性等各种疾病均可累及心包。因此，内科医师可能遇到心包疾病的患者各不相同，可以是独立的现象，也可能是系统疾病，创伤或特定药物的并发症。

心包疾病的临床表现常常是隐匿性的，而仅仅是因为其他的主诉行心电图、胸部 X 线片或超声心动图检查时发现。尽管病因种类罗列繁多（表 80-2），心包性心脏病的病因始终未能发现。近来，随着心包炎发病率的增高（很大程度由于治

疗的进步，如心血管手术、血液透析以及放射治疗），HIV 累及心包，对心包炎及其并发症的认识、诊断和治疗的进步，引起人们对心包性心脏病极大的兴趣。本章的论述将包括心包炎及其后遗症、心包积液、心脏压塞、缩窄性心包炎以及先天性心包疾病。

表 80-2 心包疾病的病因

特发性

感染性

细菌性（肺炎球菌、链球菌、葡萄球菌、流感嗜血杆菌、革兰阴性杆菌、布氏杆菌、francisella 结核菌、肺炎军团菌、奈瑟淋球菌、奈瑟脑膜炎菌、莱姆病、myocoplasma、）

病毒（柯萨奇病毒、艾柯病毒、腺病毒、水痘、流感、巨细胞、HIV、B 型肝炎、腮腺炎、传染性单核细胞增多）

分枝杆菌[结核分枝杆菌、鸟结核分枝杆菌（avium-intracellulare）]

真菌（组织胞浆、球孢子菌、子囊酵母菌、假丝酵母、诺卡氏菌、放线杆菌）

原虫（弓形虫、棘球绦虫、阿米巴）

艾滋病（AIDS）相关

肿瘤

原发性（间皮瘤、纤维肉瘤）

继发性（乳腺癌、肺癌、淋巴瘤、白血病）

免疫/炎性疾病

结缔组织疾病（类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、硬皮病、急性风湿热、皮肌炎、混合性结缔组织病、Wegener's 肉芽肿）

血管炎（颞动脉炎、结节性多动脉炎、Takayasu's 动脉炎（高安病或无脉病）

急性心肌梗死和心肌梗死后（Dresser's 综合征）

心脏术后

创伤后

代谢性

肾源性

主动脉夹层

黏液性水肿

淀粉样变

医源性

放射线损伤

操作性损伤（置入除颤器、起搏器、导管）

药物（肼屈嗪、普鲁卡因和柔红霉素、异烟肼、抗凝药物、环孢素、麦角新碱、苯妥英钠、mesalazine、dantrolene

心脏复苏

创伤

顿挫伤

穿通伤

手术创伤

先天性

心包囊肿

先天性心包缺如

女性化侏儒

一、急性心包炎

急性纤维素性或干性心包炎是一种有典型的胸痛、病理性心包摩擦音和特殊心电图改变的综合征。急性心包炎可并发于多种多样疾病（见表 80-2）。以下所述指病毒性或特发性心包炎，不伴明显心包积液。特殊类型的心包疾病将在本章其他部分进一步阐述。

（一）病史

典型的急性心包炎出现尖锐的胸骨后疼痛，向斜方肌区放射，平卧加重，坐起后减轻。发病前常有发热、全身不适和肌痛等前驱症状（图 80-3）。心包炎的疼痛常在吸气后加重，因此与胸膜性疼痛难以鉴别。在某些病例，疼痛与心肌梗死的症状难以鉴别。疼痛的性质、程度和部位变化非常大。在一些急性心包炎，可能没有胸痛，特别是急性心肌梗死伴发或心脏手术伴发的早期心包炎以及尿毒症性心包炎患者。

（二）体格检查

急性心包炎的标志是心包摩擦音，因其部位表浅，声音高调-吱嘎音或刮擦声，很像在干雪上行走或毛皮刮擦的声音。摩擦音在心前区均可听到，在胸骨左下缘和心尖之间最明显，通常用听诊器膜型听件压紧皮肤，在患者屏住呼吸时听诊最佳。大多数心包摩擦音与呼吸周期无关，但偶尔在吸气时声音较响。心包摩擦音可能限于心室收

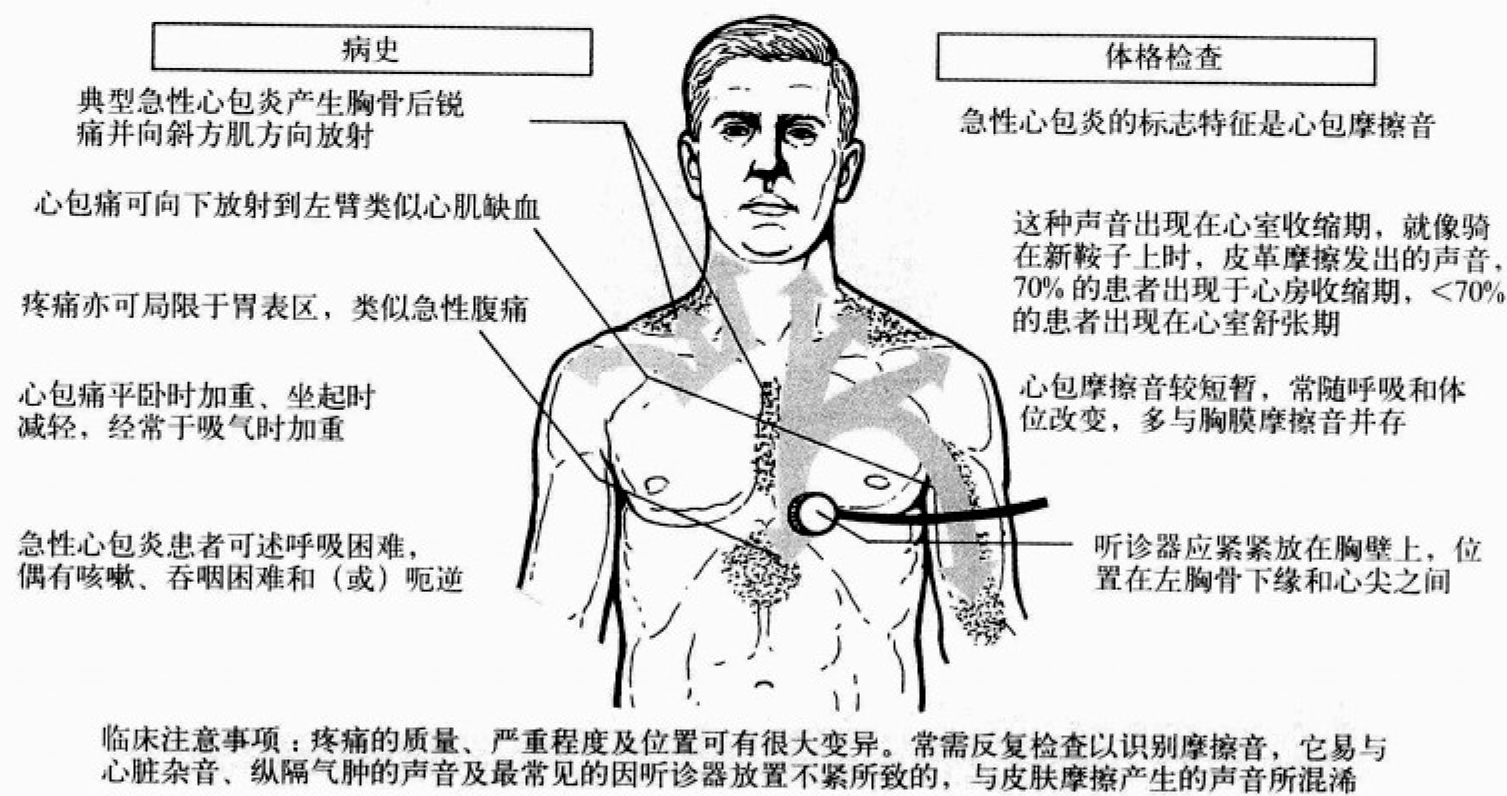


图 80-3 急性心包炎的临床特征:病史及体格检查

缩期,但常常还包括心房收缩的成分,偶尔有心室舒张充盈的成分,这就分别形成双相或三相的心包摩擦音。双相摩擦音需要与混合型主动脉瓣病变杂音鉴别,单相摩擦音常常误认为是收缩期杂音。因心包摩擦音有很快消失的性质,反复检查非常必要。心包积液不会阻止心包摩擦音的形成。

无并发症的心包炎,颈静脉压通常是正常的。心室第三心音和第四心音提示合并心肌疾病。病史和体格检查有助于发现并发症,或识别合并心包炎的潜在疾病。依据不同的病因,患者可能出现发热以及炎症或系统疾病的其他征象。

(三)心电图

心电图可以帮助确定临床疑诊的心包疾病,或最先改变临床医师对是否合并心包炎的判断(图 80-4)。动态观察可能有助鉴别 ST 段抬高是由急性心包炎所致抑或其他原因包括心肌梗死或正常早期复极表现出来的 ST 段抬高。急性心包炎 ST-T 改变是弥漫的,并且有动态的演变。早期阶段典型 ST 段抬高(与缺血性 ST 抬高不同,其为弓背向上抬高并极少超过 5mm)在胸痛发生后几小时出现,持续数小时或数日。这个阶段还出现 PR 段压低(除外 aVR 导联),这可以区分急性心包炎与早期复极的变化。第二阶段 ST 段回到基线,此时 T 波正常或平坦。第三阶段 T 波倒置。T 波倒置可以持续很长时间,特别是结核性、尿毒症或肿瘤性心包炎的患者。第四阶段心电图不同程度恢复正常。典型的急性心包炎患者,心电图的改变大约为 2 周。但是,只有大约一半的急性心包炎患者,有这四个阶段的心电图表现,变异非常常见。5%～10%的急性心包炎的患者并发房性心律失常。

急性心包炎的 ST 段抬高,由于没有 Q 波,常常能与急性心肌梗死的心电图改变做鉴别。心包炎的 ST 段抬高,为弓背向上的抬高,同时不伴有 T 波倒置。变异性心绞痛的急性 ST 段抬高,往往是一过性的,同时伴有缺血性疼痛。虽然早期复极综合征(年轻人特别是黑人、运动员和精神病患者常见)的心电图 ST 段抬高与急性心包炎相似,但前者没有 PR 段的压低,也缺乏 ST-T 波的演变。

(四)影像学和实验室检查

无并发症的急性心包炎患者,胸部 X 线片常常是正常的。心影增大可能是中量或大量心包积

液的证据(图 80-5)。胸部 X 线片可提供结核、真菌疾病、肺炎以及肿瘤的一些证据。

超声心动图发现心包积液可以确定急性心包炎的临床诊断(图 80-6)。但单纯的纤维素性急性心包炎，超声心动图检查常常正常。超声心动图可以估计心包积液的量，识别心脏压塞，提示急性心包炎的基础，以及证明充血性心衰合并的急性心肌炎。

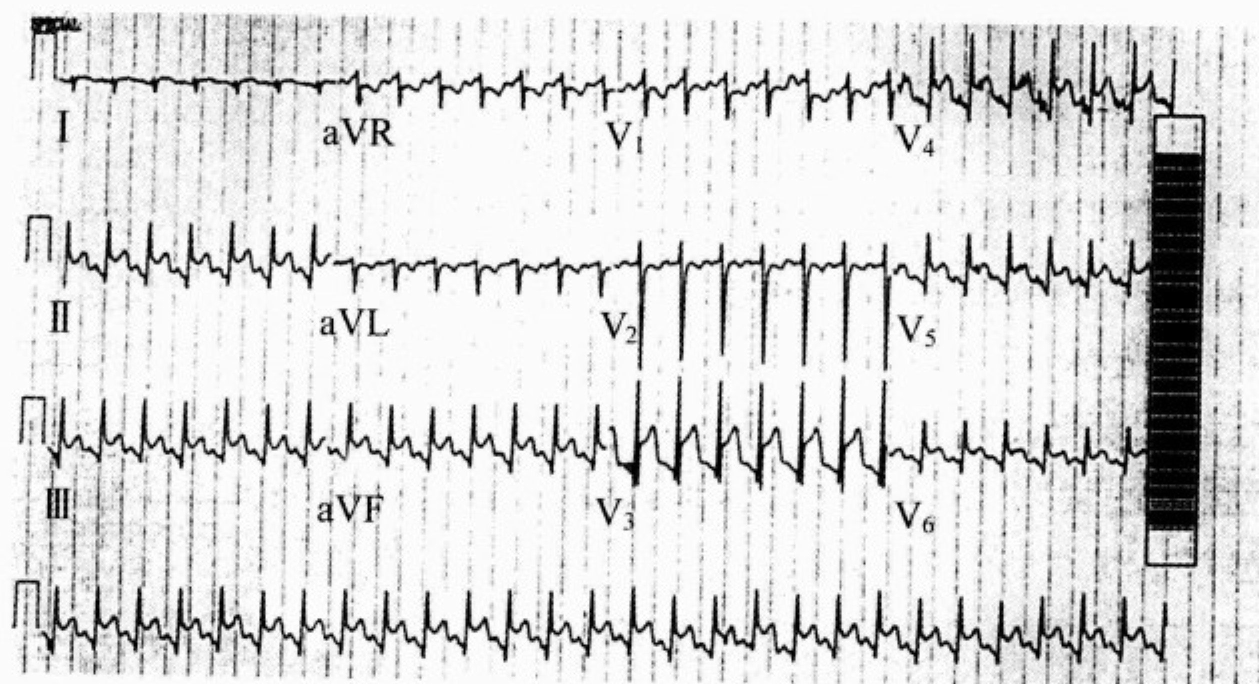


图 80-4　一急性心包炎患者的 12 导联心电图

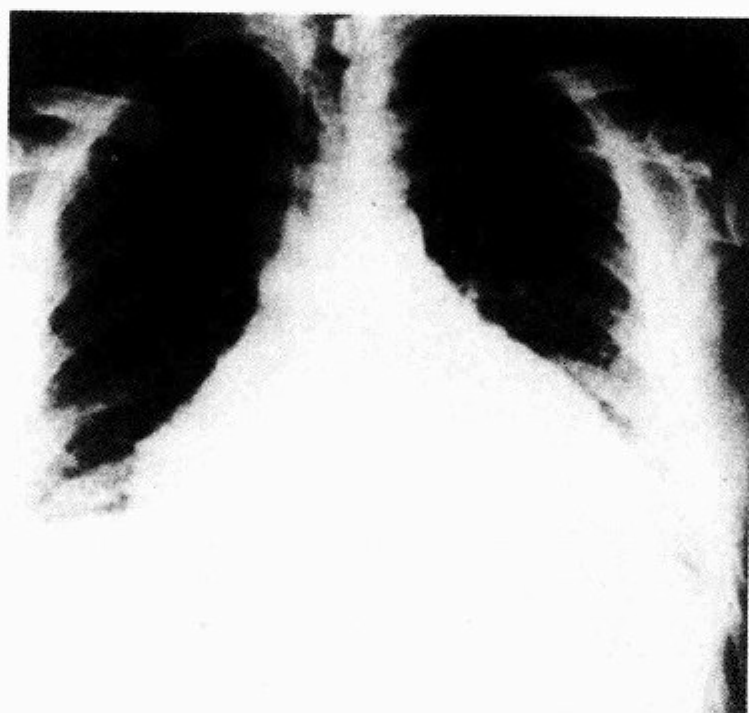


图 80-5　一急性心包炎患者的胸部 X 线片，注意心影呈烧瓶状

虽然 ^{99m}Tc 标记焦磷酸盐扫描，在心包炎合并心外膜炎的患者，会出现阳性表现；Ga(镓)扫描在化脓性心包炎可以提供有用的信息，但这些检查很少用于急性心包炎的诊断。

一些非特异性炎性标记物，如血沉、白细胞计数，急性心包炎的患者常常增高。广泛的心外膜炎的患者，偶尔有提示急性心肌梗死的血清心肌同工酶的增高。一项研究发现，近乎一半的急性特发性心包炎的患者，血清肌钙蛋白 I 水平增高，而其中一半的患者，增高的水平在诊断急性心肌梗死的范围内。尽管这些患者行冠状动脉造影检查，没有发现明显的冠状动脉疾病，即使是在这种

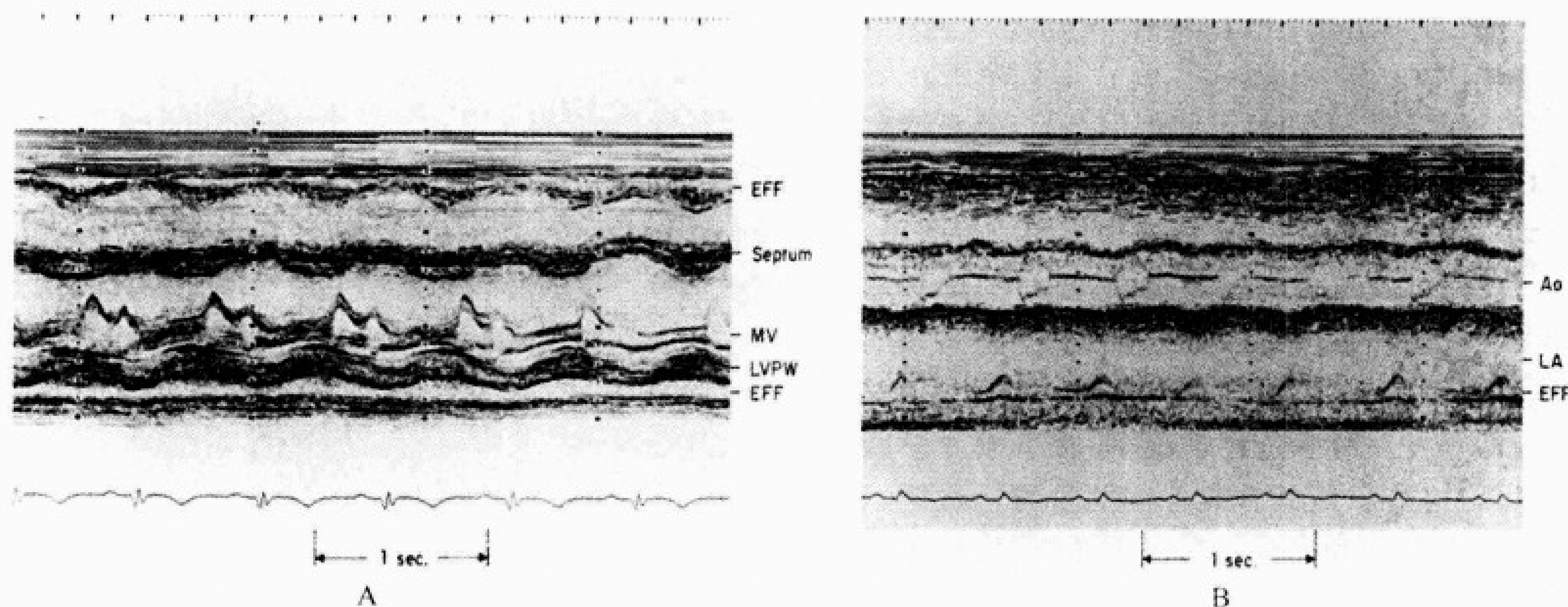


图 80-6 心包积液的M型超声心动图(EFF)

A. 积液显示为左心室后壁(LVPW)后方的无回声区。在整个心动周期中,壁层心包的运动较平坦。MV. 二尖瓣。B. 左心房(LA)后方的心包积液。注意左心房后壁的运动幅度明显增大

情况下,还是应该高度重视与急性心肌梗死的鉴别诊断,因一半以上有肌钙蛋白Ⅰ水平增高患者的心电图,同时伴有ST段抬高。

(五)急性心包炎的治疗

许多初发的急性心包炎的患者需要住院,以便发现病因,观察有无心脏压塞。明确确切病因是急性心包炎治疗的重要方面。同时还必须判断及确定是否以及如何发现可能同时合并的系统疾病。对于平素健康年轻的成年患者,有病毒感染综合征,以及典型的心包炎性胸痛和心包摩擦音,广泛检查往往没有必要。大多数病毒性心包炎患者,往往在病毒活动期后很长时间才被识别出,期望做出明确的病毒学诊断和抗病毒化学治疗也是没有必要的。因此,区分病毒性心包炎和特发性心包炎常常非常困难,花费较大,也没有临床实际应用价值。依据病史和临床表现,年轻患者需要考虑创伤、心肌炎、系统性红斑狼疮以及(或)化脓性心包炎。而老年患者应该考虑心肌梗死、结核,特别是肿瘤性疾病。

急性心包炎对于口服非类固醇消炎药反应良好(如阿司匹林650mg每3或4h 1次口服或布洛芬600~800mg每6h 1次)。吲哚美辛(消炎痛)可以减少冠状动脉血流,理论上应尽量避免。一些资料显示,加用秋水仙碱(1mg/d)对急性心包炎有效,并可以预防复发。对于紧张的患者,治疗强度可能需要增加。镇痛药物可能需要用来缓解严重的疼痛。某些患者需要加用激素(泼尼松60~80mg/d)治疗1周以控制疼痛,然后迅速逐渐减量。皮质醇类药物尽量避免应用,除非有明确的指征,因为它可以增强病毒的复制,减量过程中又容易复发,而这种情况下,秋水仙碱可能有用。此外,皮质醇类药物用在尿毒症性心包炎或结缔组织疾病的急性心包炎常用。非常重要的是在开始使用这类药物前,一定要除外结核或化脓性心包炎。在心包炎仅为系统性疾病的一种表现的患者(如败血症、尿毒症、结缔组织疾病或肿瘤),在对症和支持治疗基础上,应接受针对原发病的治疗。

二、复发性心包炎

复发性或反复性急性心包炎是使患者和临床医师两者都最苦恼的心包疾病之一。这些患者可以有或没有心包积液,偶尔合并胸腔积液或肺实质性病变。复发率差异非常大,可发生在病程的许多年内。反复的原因不确定,但这种现象提示,急性心包炎本身可能代表或产生一种自身免疫过程。复发可能是自发性的,但多数出现在抗炎药物减量或停药过程中。当合并心包积液时,复发性心包炎可以引起心脏压塞,但并不常见。

复发性心包炎的疼痛对非类固醇消炎药有效,但常需要皮质醇类药物。一旦开始使用皮质醇类药物,就可能出现药物依赖,或者类固醇药物

诱发的一些问题。治疗开始给予大剂量(60～80mg/d)泼尼松,在临床有效后几天内迅速逐渐减量。如需要,采用尽可能低的剂量、隔日治疗方案或与非类固醇消炎药或秋水仙碱(1～2mg/d)联合应用,可以降低类固醇药物长期应用的风险。秋水仙碱可以与类固醇药物联合应用,也可能作为预防复发性心包炎的单药治疗。一些最顽固的病例,当泼尼松每次减量到5～20mg以下时,心包炎即复发。对于这种情况下,在下次逐渐减量开始前,应给予最低有效抑制剂量维持数周。复发性自身反应性心肌心包炎的患者,心包腔内给予曲安西龙(氟羟强的松龙,triamcinolone)(300mg/m²)已显示可以缓解症状。咪唑硫嘌呤(azathioprine)(50～100mg/d)也已用于防止复发。两项正在进行的加入此国际联合研究,秋水仙碱(CIRP在复发性心包炎的应用)和咪唑硫嘌呤(TRIPE在心包积液的应用)有待证实这些药物的作用。尽管给一些复发性心包炎患者行心包切除术,已报告取得了令人鼓舞的结果,但只是缩短了而不是最终终止了复发性疼痛。因此心包切除术应考虑仅用于反复应用药物治疗确实无效的情况下。

三、心包积液

(一)病因学

心包腔内渗出性、漏出性或血性液体的聚集,是心包疾病的常见并发症,所有急性心包炎的患者均需要排查。

据报告,心力衰竭、瓣膜病和心肌梗死患者合并心包积液的发生率分别为14%、21%与15%。右心房压力增高引起心包内液体,并限制了心包的静脉和淋巴引流。虽然这也常用来解释为什么心力衰竭和左心室肥厚常合并心包积液,反复血性心包积液可能仅归因于充血性心力衰竭。

心脏术后心包积液很常见。对122例患者术前与术后连续观察,103例患者出现心包积液,大多数出现在术后2d,术后10d达到最大量。通常在术后1个月内消散而不留后遗症。心胸手术后,大量积液或积液引起压塞不常见。一项大规模回顾性调查,在4 500例以上的术后患者,超声心动图发现中量或大量心包积液的患者仅为48例,其中36例患者符合心脏压塞的诊断标准。术前使用抗凝药、瓣膜手术和女性与心脏压塞的发生率高相关。术后出现明显心包积液患者的症状和体征常常无特异性。如果需要,超声心动图检测以及在超声引导下做心包引流术是安全而有效的。延长导管引流的时间可以降低复发率。心脏移植患者出现心包积液与急性排异发生率增高相关。慢性渗出性心包炎是一种不明原因的疾病,可能并有大量无症状的心包积液。许多情况可以引起心包炎(如尿毒症、结核、肿瘤、结缔组织疾病),产生慢性心包积液。

(二)心包积液的性质

心包积液的特性,除了培养,细胞学检查因缺乏特异性而没有太大的诊断价值。然而,一项回顾性研究显示,有1/5的患者细胞学检查可明确特异的病因诊断,而影响患者的治疗和预后。在一些情况下,必须明确心包积液的性质,例如肿瘤患者,非常重要的是明确心包积液是提示肿瘤侵袭心包,还是放射治疗的并发症。心包积液的细胞学检查在原发肿瘤不明的病例也非常重要。在细菌性和其他非病毒感染的病例,需要识别心包积液是否是渗出性,并做心包液培养,在怀疑是结核性或真菌性心包炎时尤为重要。漏出性心包积液(心包积水)常发生在心力衰竭以及慢性钠水潴留(包括妊娠)的患者,而很多渗出性心包积液出现在各种炎性或感染性心包炎的患者。虽然明显的心包积血提示近期心包内出血,而血性及血清性心包积液则可出现在许多感染或炎性疾病。在某些疾病,心包积液的性质有很大的诊断价值。例如乳糜性心包炎提示损伤或胸导管阻塞,胆固醇性心包炎可能与特发性,或与甲状腺功能减低、类风湿关节炎或结核相关。

(三)诊断

通过临床和病史,对心包积液作出病因诊断是困难的。对322例至少有中量心包积液在三级保健医院住院的患者的一组研究中,192例患者的病因是根据原先已有的疾病作出。其他患者中,有明确炎性疾病特征的患者,可能是急性特发性心包炎;无炎性疾病特征或心脏压塞的患者很可能有慢性特发性心包积液;而有心脏压塞但无炎性疾病特征的患者可能是恶性积液。

特异性的诊断可能需要对心包积液进行肉眼、细胞学或免疫学分析,甚至在心包镜引导下做

活检检查。研究者应用这些技术发现:①纤维条索和新生血管在炎性心包疾病中常见;②病毒性心包炎的病原可以通过多种方法确定,如原位杂交、微粒中和法和聚合酶链反应(PCR);③心包积液细胞学分析,结合心包脏层活检很重要,而心包活检常常是非决定性的;④病毒或自身反应性心包积液与高滴度的抗肌膜(antimyolemmal)和抗肌纤维膜(antisarcolemmal)抗体相关,体外实验可以引起分离的鼠心肌细胞溶解。此外,心包液内可检测到炎性标记物,例如白介素-6、白介素-8、γ干扰素,而血清中没有检测到这些炎性标记物,则可以帮助鉴别自身反应性和淋巴细胞性心包积液。然而,在临床上,这些方法的应用并未得到确认。

某些临床情况,是不需要获取心包积液进行分析的,例如对于典型病毒性或特发性心包炎的患者发现心包积液,除非心包积液对抗感染治疗无效或出现心脏压塞,一般不需要进行心包引流。相似情况包括行规律血液透析的患者出现心包积液,只有在临床进程提示不同的病因或怀疑影响到血流动力学时,才进行心包积液的检查。

影像学检查:超声心动图检查可用来诊断心包积液。尽管胸部X线片检查心影增大出现烧瓶样改变发生在中量或大量心包积液的患者(见图80-5),但常与心脏扩大难以鉴别或根本无法鉴别。相比之下,超声心动图对于心脏扩大或心包积液造成的心影增大,以及因为压塞还是心肌功能异常造成的血流动力学改变,均可做出很好的评价。其技术特性决定了超声心动图具有很高的敏感性和特异性。M型超声心动图的诊断性表现,是在整个心动周期内,脏层和壁层间持续出现无回声间隙(见图80-6)。仅在收缩期出现可发现临床不明显的积液。二维超声心动图能够空间立体定位,可以描绘出心包积液的大小和分布范围,并发现局限性积液(图80-7)。随着积液量的增多,液体逐渐由左心室心尖后基底部向前方,然后向左心房的后、侧方分布。二维超声心动图依据心包脏层和壁层间无回声间隙的宽度,将心包积液描述为少量、中量和大量心包积液。超声无回声间隙<5mm为少量,5～10mm为中量,>10mm为大量心包积液。邻近右心房的液体是心包积液最早期的象征。心包腔内叶状、条状或不均匀絮状回声,应提示医师可能会出现穿刺抽液困难、或达不到治疗效果的心包穿刺术(图80-8)。心包脏层脂肪组织多靠前,但也可以是环状的,看起来很像心包积液。脂肪组织通常有很弱的回声并随心脏的运动而活动,积液则是无回声并且无运动,有助于鉴别。此外,日本籍男性人群中,心包脂肪堆积是冠状动脉疾病的危险因素。

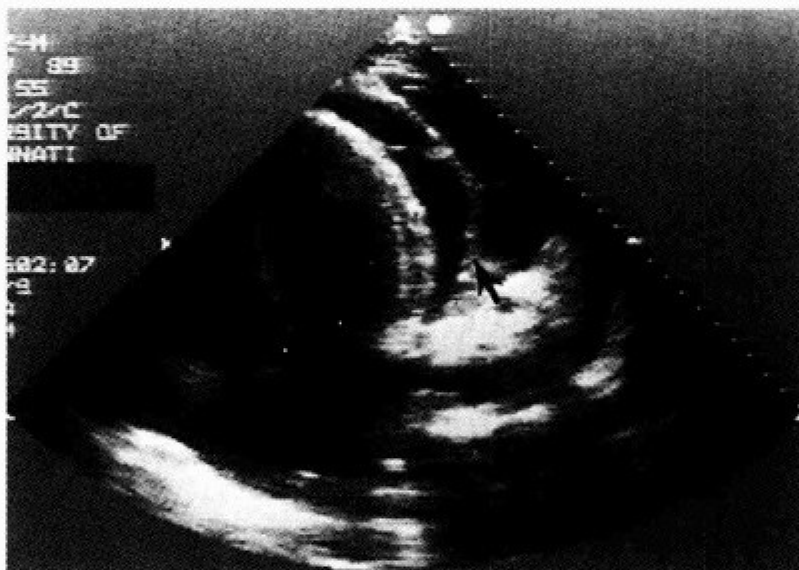


图80-7 一有胸腔及心包积液患者的二维超声心动图
心包厚度可识别(箭头)

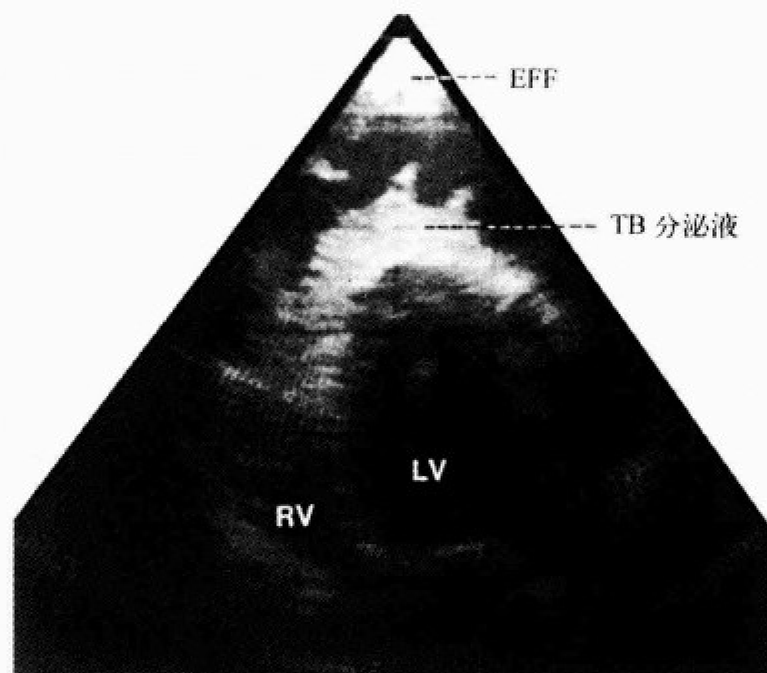


图80-8 一名结核性心包炎患者的二维超声心动图
注意覆盖有渗出物的增厚心包将大量心包积液分隔

CT很容易发现心包积液(图80-9),这个技术还可以获得心包积液的量、分布及几何形态的资料,同时它对于血性、渗出、漏出或乳糜的衰减系数的特性,通常足以识别心包积液的性质。CT

可能用于发现局限性或不典型的局限性心包积液，同时可以引导心包引流。局限性或复发性心包积液，在可直视胸腔镜引导下行开窗术，也是安全和有效的。

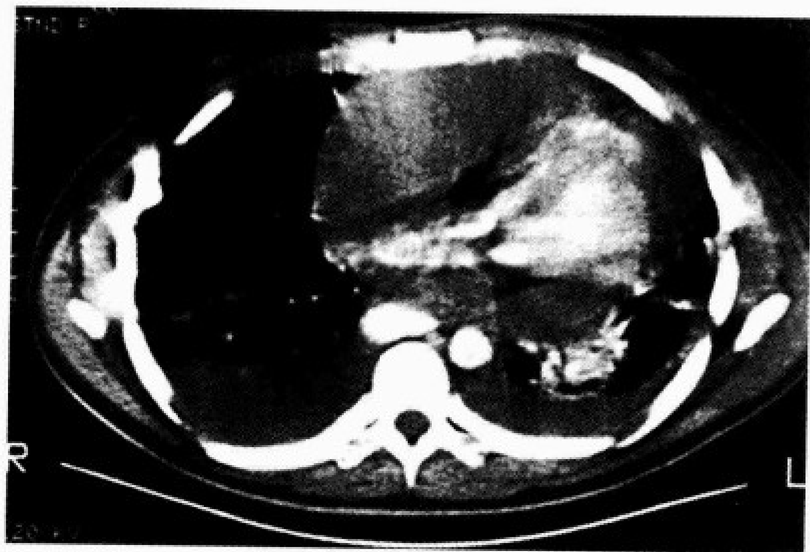


图 80-9 一大量心包积液患者的CT扫描成像
注意造影剂充填的心腔有受压感

MRI(磁共振)对于心包积液的识别具有高度敏感性，同时可以估测积液的量。此外，它能有效地检测到局限性心包积液和心包增厚。心包发炎或粘连比心包积液和心肌有更高的信号强度，为识别积液性质提供了一种有力的方法。

(四)心包积液的治疗

除非怀疑是化脓性或伴随发生心脏压塞，通常没有必要做心包穿刺术，尽管有时对于一些没有引起血流动力学改变的心包积液，需要通过心包穿刺术帮助确定病因。持续或进展性心包积液，特别是病因不明时，需要做心包引流。无心脏压塞或怀疑为化脓性心包炎的大量心包积液，常规行心包引流，其诊断价值较低，治疗效益不明。如可能，抗凝药物应暂停，以减少心脏压塞的危险。对于长期口服抗凝药的患者，应该用肝素，因为它的作用可以很快消失。大量心包积液患者，用非类固醇消炎药，泼尼松或秋水仙碱可能有效。心包积液的特殊治疗在下文心脏压塞中论及。

四、心脏压塞

心脏压塞是以心房和心包腔压力等值升高，吸气时动脉收缩压急剧下降(奇脉)和动脉压低为特征的血流动力学异常状态。动脉压低常常是慢性心包积液一种晚期的征象，偶尔交感肾上腺兴奋造成体循环血压增高。当心包腔内压力增高时，静脉压也增高，以维持心脏的充盈，防止心腔的塌陷。尽管心腔内压力的绝对值增高，但透壁压(心腔内舒张压——心包压)却为0或是负压。前负荷的明显降低，造成心排血量的下降，在失代偿情况下，出现血压下降。

(一)临床表现

心脏压塞可以是急性也可以是慢性，从血流动力学上看，应该是一个从轻度[心包腔压力低于1.3kPa(10mmHg)]到重度[心包腔压力高于2.0～2.7kPa(15～20mmHg)]的连续过程。轻度心脏压塞通常没有症状，中度特别是重度心脏压塞，则引起心前区不适和呼吸困难。

心脏压塞可以突然出现，而患者没有不适的症状。在一些少见的特殊情况下，急性心脏压塞患者诉述严重的气短、胸部压迫感和头晕。静脉压明显升高，体循环动脉压明显下降。常能发现奇脉，但在血压很低时可以不呈现。与静脉压升高、血压下降和奇脉形成强烈对比的是，心尖搏动不能触及(Beck 三联征)。在一些极严重的病例，患者可能出现意识障碍，这种患者，除静脉压增高外，可能出现低血容量性休克。

在诊断性操作过程中并发心脏压塞时，患者常出现不确定的不适感、烦躁和心前区疼痛。透视发现心影增大，心脏搏动减弱。

患者近期有胸部外伤史，同时出现休克，特别是静脉压升高的情况下，应怀疑心脏压塞。如果在有生命危险的情况下，可以尝试快速补液试验性治疗，同时尝试心包诊断性穿刺引流。否则，应该等到超声心动图检测，明确诊断明显的心包积液时再行心包引流。只有在诊断性操作过程中并发心脏压塞不遵守这个规则，因为这时可以血压监测，并可以透视，不需要超声心动图确定，即可安全作出诊断。

引起急性心脏压塞的其他原因还有，急性心肌梗死并发心脏破裂或主动脉近段夹层动脉瘤破裂。尽管成功的心包引流可以缓解主动脉的填塞，但会增加出血，因此只有在心脏压塞足以威胁患者生命时，采用限量的引流术是合理的。在经皮冠状动脉介入治疗术中，心脏压塞不常见，但却是致命的并发症。在一个单中心7年间25 000例介入治疗患者回顾性研究显示，心脏压塞的发

生率只有0.12%，但住院死亡率高达42%。动脉斑块消融治疗术较血管成形术和支架置入术有更高的发生率。最后，心脏手术后出现呼吸困难和乏力应该考虑心脏压塞可能，因为这种情况下，积液往往是局限性的，因此超声心动图和血流动力学检查常常不可靠。

很多疾病都可能并有缓慢发生的心脏压塞。在这种情况下，患者的症状可能是由于原发疾病、心包疾病以及(或)心脏压塞本身所致。许多炎性心包炎患者，常常有发热、肌痛和关节痛的病史，而有肿瘤的患者，可有肿瘤及其治疗相关的症状。心脏受压症状包括快速发展的进行性呼吸困难，伴胸部闷胀和紧缩感，偶尔还伴有吞咽困难，常常没有心包性疼痛。这个过程可能不是非常迅速，因此患者可以出现腹围增加，以及快速发生的进展性水肿。

(二)病理生理学

心包腔内增高的压力，在整个心动周期中，都直接作用于心脏，只有在因心室射血时，心脏容量下降造成很短暂的心包腔内压力下降，这就形成心脏压塞的病理生理表现。为更好地理解心脏压塞过程中静脉和心包腔压力的关系，回顾一下正常静脉的双向回流方式是有用的。心室射血开始，出现静脉回流的第一个起伏波，同时伴有心包腔内压力轻度下降，在三尖瓣开放，心房压力下降时，舒张早期出现第二个起伏波。相比之下，心脏压塞时的静脉回流，仅在心室的收缩期呈单峰波形；严重的心脏压塞，舒张期时因为心脏容量和心包腔内压力达到最大，静脉回流停止。心包腔内压力和右心房压力高于正常并相等(图80-10)。吸气时胸腔内压力下降传导至心包腔内，保持了正常呼吸过程中体循环静脉回流的增加(无Kussmaul's征)。

尽管心室收缩功能常常超过正常，当静脉压力不能增加到与心包腔内压力相等，并维持循环时，不能缓解的极严重的心脏压塞会是致命的。某些严重心包积液患者，由于直接压迫心包脏层冠状动脉，加重了已减少的冠脉血流，引起经心肌血流的异常分配，最终损害心室的收缩功能。

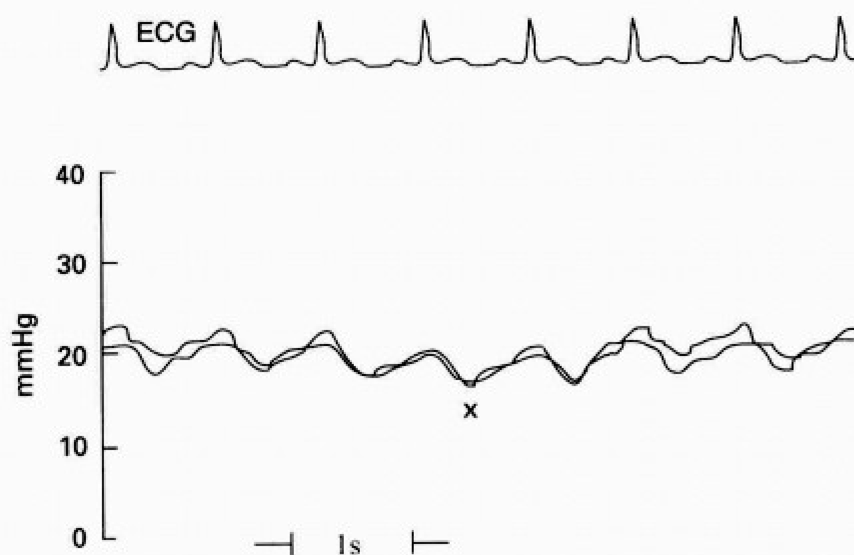


图80-10 一严重心脏压塞患者的同步右心房及心包腔压力显示

评估两处压力相等，右心房压力曲线仅余X支，Y支缺如。吸气时压力降至正常

(三)奇脉

正常人平静吸气时，收缩期动脉压可下降达10mmHg(1.3kPa)，奇脉是这种正常生理反应的加重。心脏压塞的患者，很多正常和异常的机制共同参与了奇脉的形成。心脏压塞时，吸气强化全身静脉回流，心脏右边容量的增加，是以牺牲左心为基础的。左心容量的减少，一部分是因为间隔由右侧推向左侧(改变了左心的形状、大小和顺应性)，而另一部分是因为心包透壁压的增高(肺静脉回流减少)。然而，右心容量的吸气性增加以及短时的右心每搏量的增加，对奇脉的形成很重要。此外，吸气时胸腔内产生负压传导至主动脉，增加了左心室的后负荷，降低了每搏量。心脏压塞时，小的心室正好落在Starling曲线陡峭的升

支上使每搏量的急剧地减少导致左心室充盈的下降。此外，吸气时，膈肌收缩牵引心包，反射性的引起血管阻力和心肌收缩力的改变，由于肺淤血造成的呼吸费力，都对奇脉的形成产生影响。

两侧心室充盈遇到相同阻力时，也可产生奇脉。因此，因左心疾病引起的左心室舒张压增高时，心脏压塞并不出现奇脉。同样，房间隔缺损和主动脉反流，可以防止吸气对两侧心室充盈的影响，因此发生心脏压塞时，也不会出现奇脉。

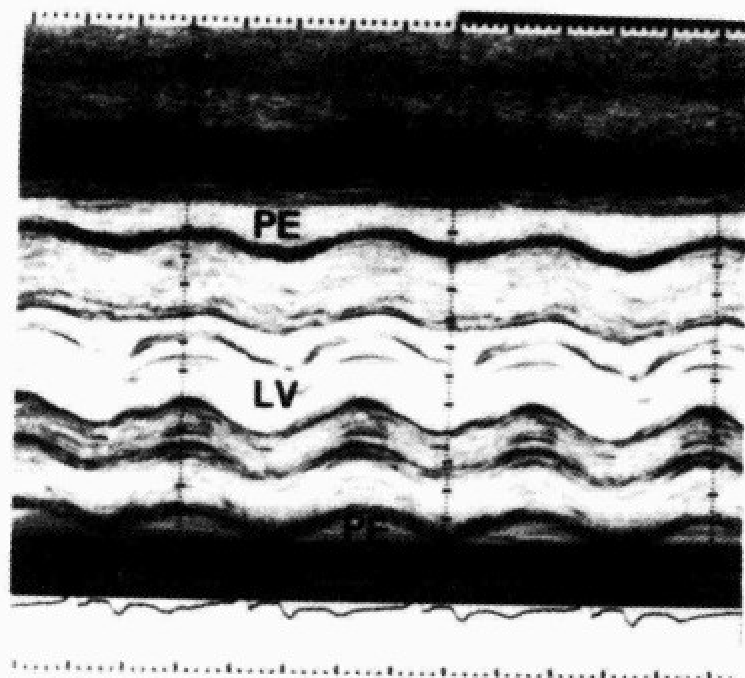
(四)体格检查

体格检查的发现，取决于心脏压塞的严重程度和发展的时间过程。仔细检查颈静脉波形对诊断是非常重要的，尽管心包压塞的早期，静脉压可能正常，而在静脉压明显增高时，在患者平卧或半卧位时也可能不被发现。心包内液体压迫心脏使得特征性心房 Y 下降支消失，但由于心室射血时，心包腔内压力下降，所以收缩期心房充盈波和 X 降支还保留。Kussmaul's(吸气时静脉压力不降低)征是心包缩窄的征象，通常在单纯心脏压塞时没有。

吸气时收缩期动脉压下降 10mmHg (1.3kPa)以上(奇脉)，能够通过触诊股动脉或腋动脉，或者采用血压计通过定量测量得到，即呼吸周期中听到声音时的血压减去呼气时听到柯氏第五音(Korotkoff's sounds，动脉扩张音)时的血压之差。奇脉产生很复杂，也是多因素的，但对心脏压塞而言，即不敏感也不特异。但在一些特殊的临床情况，奇脉可能是明显心脏压塞时关键性的表现，它的出现应该认真对待。

(五)诊断性和影像学研究

心电图低电压和电交替提示心脏压塞。但电交替并不敏感，只有约 20% 的患者会出现。当心包腔内有大量液体时，心脏在心包腔内自由的摆动，具有摆动、旋转运动而造成电交替。一旦怀疑心脏压塞，应该立即行超声心动图检查(图 80-11)，因为即使很短暂的延误，也可能威胁患者生命。许多心脏压塞病例，吸气时右心室内径增加较正常状态下明显，而左心室内径减少。其他一些临床情况，也可出现这些呼吸性变化并有奇脉，如慢性阻塞性肺病和肺栓塞。右心室舒张期塌陷，是因为右心室前壁在舒张期异常的后向运动，表明心包压力超过右心室舒张早期压，即右心室舒张透壁压为负压。尽管这个征象是对心脏压塞相当敏感和特异的指征，但由于右心室舒张期塌陷对于心室负荷的改变同样敏感，因而有右心室肥厚存在时，这个征象可能就看不见。此外，当心包有少量积液，心包腔压力较高同时合并左心功能不全时，也可以出现右心腔舒张期塌陷。右心



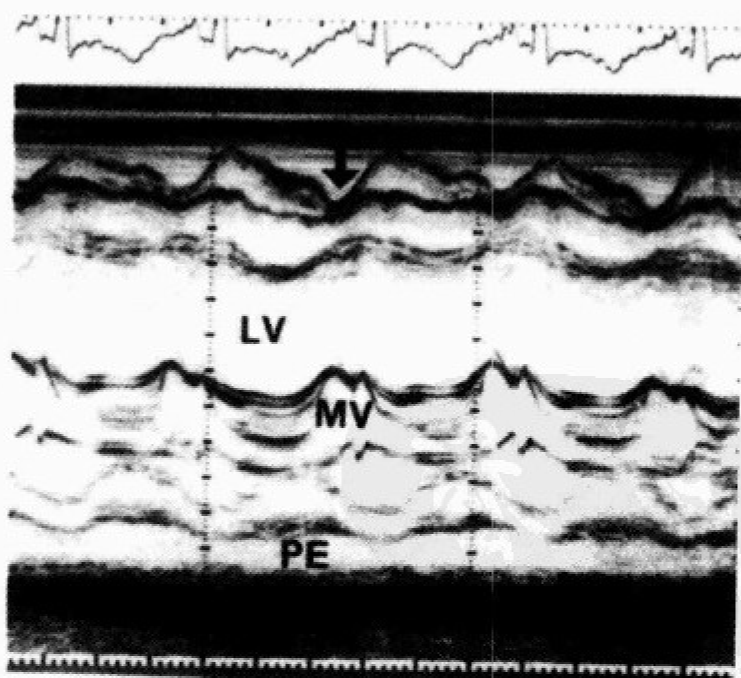


图 80-11 心包积液的 M 型超声心动图

积液(PE)显示为心脏周围的无回声区。左侧的积液不会造成心脏受压。右侧的积液显示右心室舒张期塌陷(箭头)，二尖瓣(MV)开放时出现右心室前游离壁的异常运动使之更为明显。LV. 左心室

房舒张晚期塌陷对心脏压塞的敏感性几乎是100%，但缺乏特异性（图80-12）。右心房塌陷超过心动周期的1/3时，特异性增加，敏感性不降低。已有报道心脏术后，局限性后部心包积液，可出现左心房和左心室舒张期塌陷。经食管超声心动图对于少见的心脏压塞患者的诊断和治疗有价值。不明原因的低血压患者行经食管超声心动图检查，重症监护病房中诊断为心排血量非心室受限的患者，较心室功能受损或低容量/低血管阻力患者的存活率高。



图80-12 二维超声心动图显示心尖四腔心切面
舒张晚期，右心房侧壁可见反折

与正常对照组和无症状心包积液患者相比，心脏压塞患者用多普勒超声心动图检查时（图80-13），吸气时的三尖瓣和肺动脉血流速度明显增加，而二尖瓣和主动脉瓣血流速度明显降低。心脏压塞的患者，还可以见到静脉血流形式（特别是收缩期血流）以及静脉血流速度在呼吸周期中的明显变化。实际上，异常的静脉血流与心脏压塞的临床之间有极好的相关性（图80-14），比右心室舒张期塌陷的敏感性高，而比右心房舒张期塌陷的特异性高。

（六）心导管检查

心脏压塞的诊断可以通过右心导管确定。右心房压、肺毛细血管楔嵌压以及肺动脉舒张压增高，通常在1.3～4.0kPa（10～30mmHg），且大致相等，相差不足0.5～0.7kPa（4～5mmHg）相等（图80-15）。心包腔内压力增高，与右心房压相等，增高的程度与填塞的严重程度和血管内容量状态有关（图80-16）。右心房压和肺毛细血管楔嵌压曲线上Y支下降平缓或消失，心排血量下降，周围血管阻力增加。扩张型心肌病和右室心肌梗死也可能出现相等的舒张压增高。心脏压塞不会出现心包缩窄患者所特有的Kussmaul's征和心室舒张早期下降-平台（平方根现象）的表现。

（七）心脏压塞的治疗

因为心包腔压力-容积间陡峭的关系，减少少量的心包积液（约50ml）即可明显改善症状和血流动力学状态。除非合并其他心脏疾病或同时存在缩窄（如积液-缩窄性心包炎），应该清除全部积液，使心包压、心房压、心室舒张压、动脉血压和心排血量恢复正常。除非立即危及生命，心包引流应该由有经验的医师操作，并进行血流动力学监测。用穿刺针引流的好处在于可以进行仔细的血流动力学监测，并且对工作人员的要求相对合理、简单。在二维超声引导下做穿刺引流已明显提高安全性，一个中心资料显示，对53例患者采用探头固定穿刺针的方法在二维超声引导下做穿刺引流，没有出现明显的并发症。导管可以在导丝的引导下置入心包腔并置留数日，同时还可以通过导管将药物（硬化剂、激素、尿激酶、化疗药物）注射入心包腔。给42例肿瘤性渗出的患者持续滴注顺铂（Cisplatin）（30mg/m²，24h）可以安全的预防心包积液的复发（3个月有效率93%，6个月时83%），肺癌的患者较乳腺癌患者效果好。尽管心包引流有效，但有时仍可能需要经皮球囊心包切开术、剑突下心包切开术、外科手术行胸膜-心包或腹膜-心包开窗术等方法。一项回顾性研究显示，对于恶性心包积液患者，采用心包引流加心包腔内硬化治疗与外科开窗引流效果相当。计算机辅助三维心包引流术，目前已有实验室研究评价其可行性与准确性。

外科开窗引流术包括以下优点，引流彻底、可以得到心包组织便于组织病理学和微生物学诊断、可以引流局限性心包积液、避免因为盲目穿刺进入心包腔可能的损伤。穿刺引流与外科开窗引流的选择，取决于医院条件、医师的经验、积液的病因、诊断对组织样本的需求以及患者的预后。穿刺引流往往是病因明确和（或）心脏压塞诊断不明确时的最佳选择，而外科开窗引流则是心脏压塞的诊断明确但病因不明的合理选择。必须认识

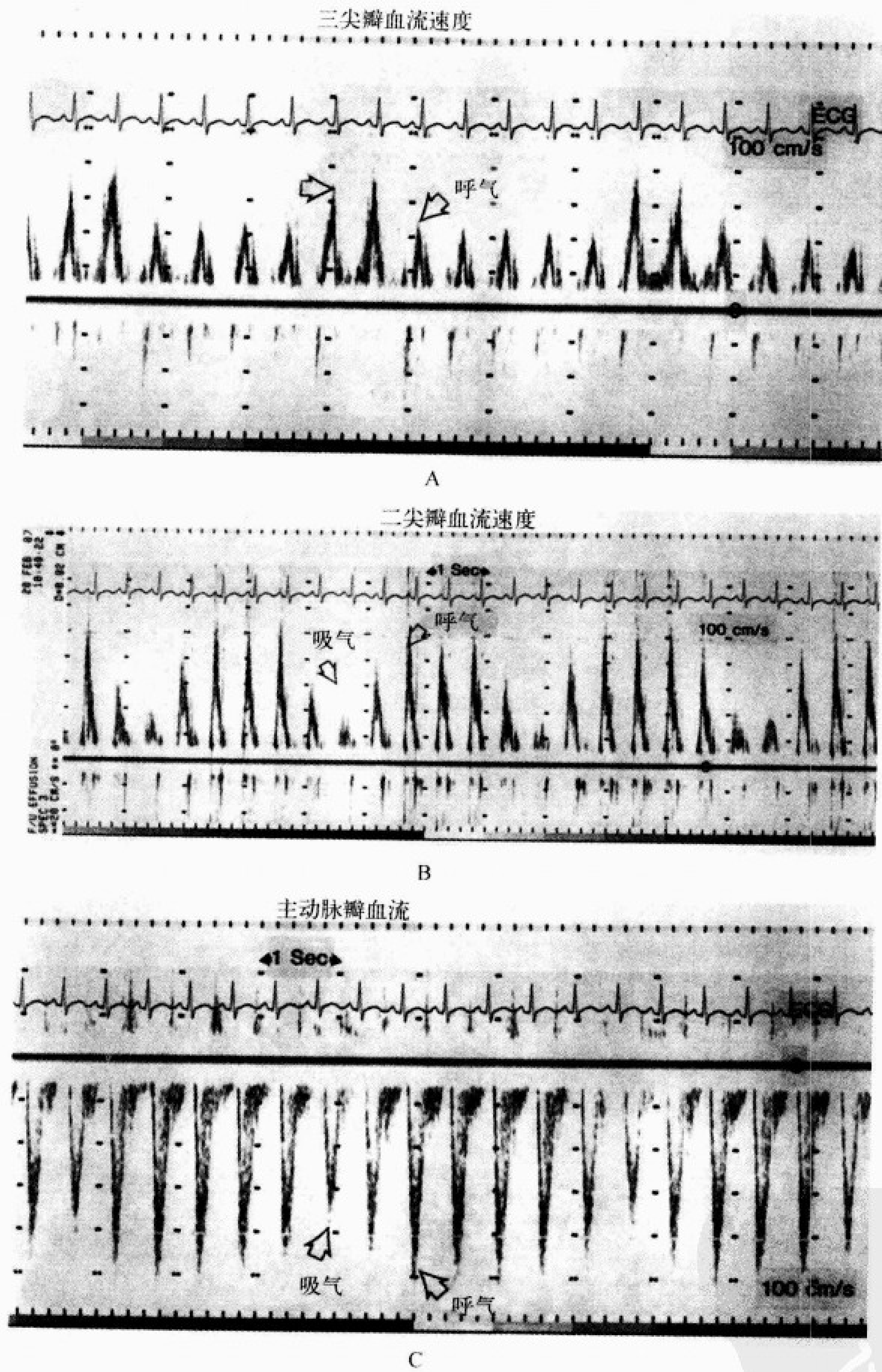


图 80-13　一心脏压塞患者的多普勒超声心动图

注意吸气时三尖瓣血流速度的增加(A)以及呼气时二尖瓣(B)及主动脉瓣(C)流速的增加

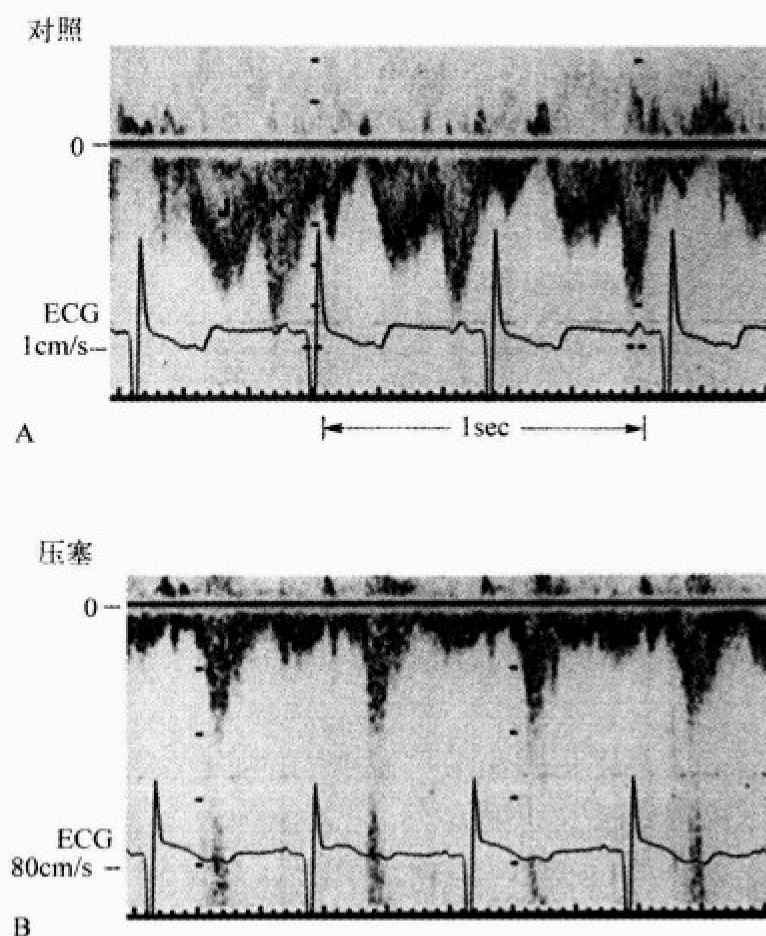


图 80-14 多普勒超声心动图显示一犬心脏压塞前(A)后(B)的肺静脉血流速度

注意心脏压塞后收缩期血流更为明显

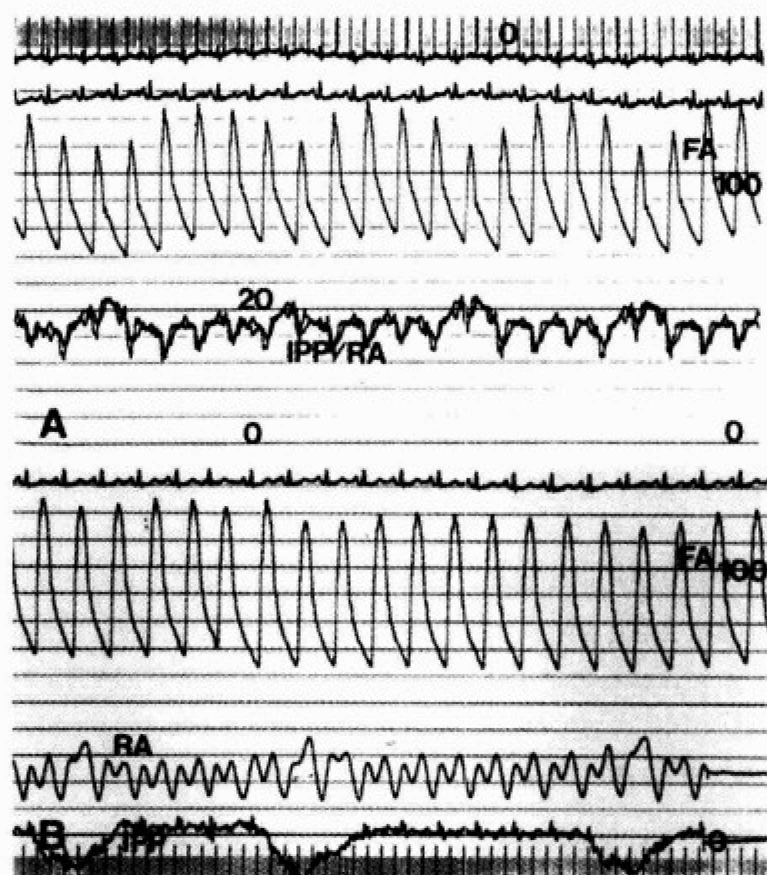
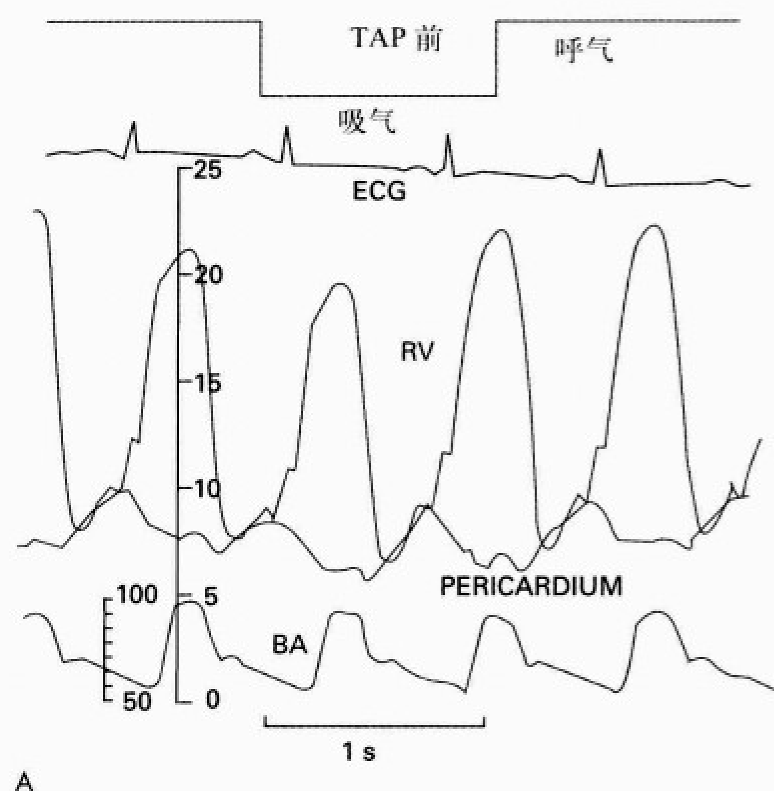


图 80-15 一心脏压塞患者心包穿刺前(A)后(B)的血流动力学记录

A. 股动脉(FA)描记显示明显奇脉。右心房(RA)描记显示Y支缺如,增高并相等的右心房和心包腔压力(IPP)。B. 心包积液去除后,心包及右心房压力回降,奇脉消失



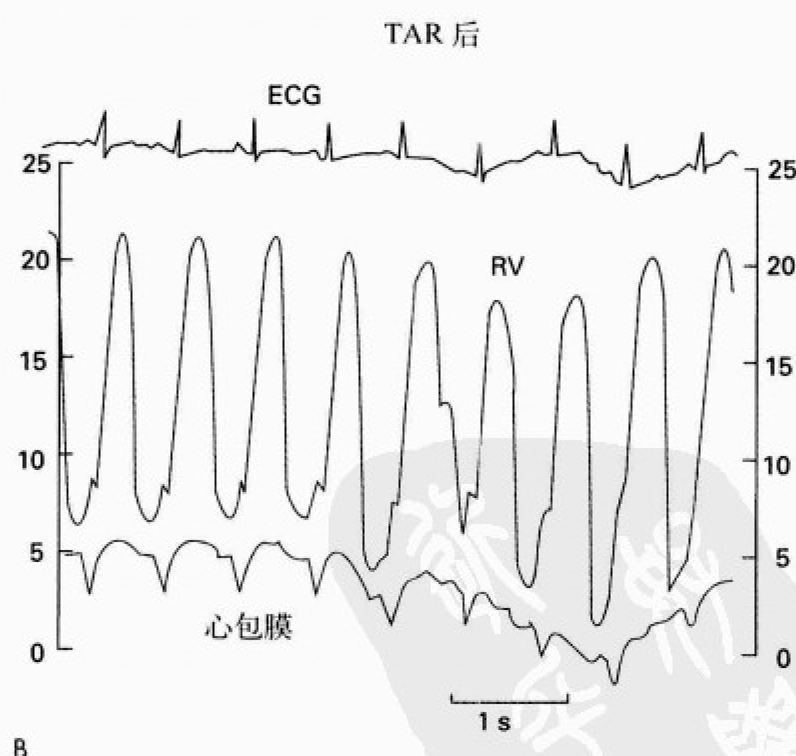


图 80-16 心脏压塞及心包穿刺后的压力

A. 低压心脏压塞。右心室(RV)舒张压仅轻度升高但与心包腔压力相等。无低血压及奇脉。B. 心包穿刺后,心包腔压力持续低于右心室舒张压

到外科手术的方法（剑突下心包切开术或胸腔镜下引流）均可以采用局部麻醉，并发症的发生率都非常低。无论什么方法得到的心包积液标本，均要送去行涂片、培养和细胞学检查。

心脏压塞的患者在等待心包引流时，应给予补液，以扩充血管内容量。扩容后，用多巴胺或硝普钠来增加心排血量可能是有用的，但这仅是暂时的措施。心脏压塞和心包引流过程中可以出现迷走反射，可给予阿托品治疗。正压呼吸应该避免，如有代谢性酸中毒，应该纠正。

复发性心包积液可以重复心包穿刺术、四环素硬化治疗、外科开窗或心包切除术。恶性心包积液患者常选择心包开窗术，透析患者的复发性心包积液，可能需要选择心包切除术。外科心包切除的路径，依据临床情况决定。急性危及生命的情况下、高危患者或为诊断目的，常选择剑突下路径。首发心包疾病可以选择左前切口，缩窄性疾病应采用胸正中切口。可视胸腔镜下心包切除术（Video-assisted thoracoscopic pericardiectomy，VATS）是开胸手术的一个替代方法，但需要全身麻醉和单肺通气，因此对于肺功能储备差的患者不宜选择。危急的患者，可以用经皮球囊导管行心包开窗术。

五、缩窄性心包炎

缩窄性心包炎是心包增厚、瘢痕形成，并常出现心包钙化，引起心室舒张期充盈受限的一种病理状态。尽管大多数病因引起的急性心包炎，最终都可能发展为缩窄性心包炎，最常见的病因是特发性疾病、心脏外伤及手术、结核性和其他感染性疾病、新生物（特别是肺癌和乳腺癌）、放射治疗后、肾功能衰竭和结缔组织疾病。很少见的原因还包括心肌梗死后综合征（Dressler's 综合征）、结节病、肠源性脂肪代谢障碍（Whipple's 病）、淀粉样变性和皮肌炎。女性侏儒（Mulibrey Nanism）是一种缩窄性心包炎的遗传畸形，同时伴有肌肉、肝脏、脑和眼的异常。

（一）临床表现

缩窄性心包炎的临床与心肌疾病和慢性肝脏疾病造成的充血状态相似。患者通常的主诉是乏力、呼吸困难、体重增加、腹部不适、恶心、腹围增加和水肿。尽管症状常缓慢发展延续数年，而因创伤、心脏手术和纵隔照射引起的亚急性缩窄性心包炎患者，症状的发展则可在数月内，并且在心包炎的发展过程中，可有急性发作或自发缓解。

（二）体格检查

体检发现包括腹水、肝脾大、水肿，一些长期慢性病例，还出现严重的消瘦。这些表现常常被误诊为肝硬化。但这种误诊可以通过颈静脉的仔细检查予以避免。缩窄性心包炎患者，颈静脉压增高，出现 X 和 Y 支下降均陡峭。吸气时静脉压不下降（库斯莫尔 Kussmaul 征阳性），但是显著吸气时，颈静脉膨胀并不常见。Kussmaul 征缺乏特异性，限制型心肌病、右心衰竭和右心室梗死、三尖瓣狭窄均可见到。通常，心脏大小正常或轻至中度扩大。心包叩击音，在时间上与第三心音非常相似，是特异病征性的，但是不常发生。合并心包积液时（积液-缩窄性心包炎），可以出现奇脉。除严重病例外，动脉血压一般都正常。

（三）诊断性与影像学检查

心电图上，常见有 QRS 波群低电压、非特异性 T 波改变、二尖瓣型 P 波，但缺乏特异性（图 80-17）。虽然房性心律失常的确切发生率取决于缩窄的时间，约 1/3 患者可见心房纤颤，而心房扑动不常见。

心影可能正常或增大。在美国和欧洲的病例中，不到 1/3 的患者可见到心包钙化，而心包钙化也可能见于无缩窄的慢性粘连心包炎患者，但它常常是低密度，多呈片状分布（图 80-18）。

心包增厚，钙化和心室充盈异常产生 M 型超声心动图上的特征性改变。心包的外膜和壁层平行运动，二者被至少 1mm 以上的相对无回声间隙所分隔，提示心包增厚。超声心动图与缩窄性心包炎血流动力学异常密切相关的征象，包括左心室后壁心内膜平坦、间隔的异常运动以及偶尔出现的肺动脉瓣提前开放（图 80-19）。这些表现，反映了心室的充盈异常，但对于临床应用不敏感，也缺乏特异性。虽然 M 型超声心动图上无诊断缩窄性心包炎的征象或结合的征象，但一个正常的结果实质上可以起到排除诊断的作用。

最近，组织多普勒影像技术（DTI）已用于诊



图 80-17 一结核性缩窄性心包炎患者的心电图,显示广泛分布的T波倒置

心电图各导联按传统序列显示



图 80-18 一慢性缩窄性心包炎患者的侧位胸部X线片,显示心包钙化

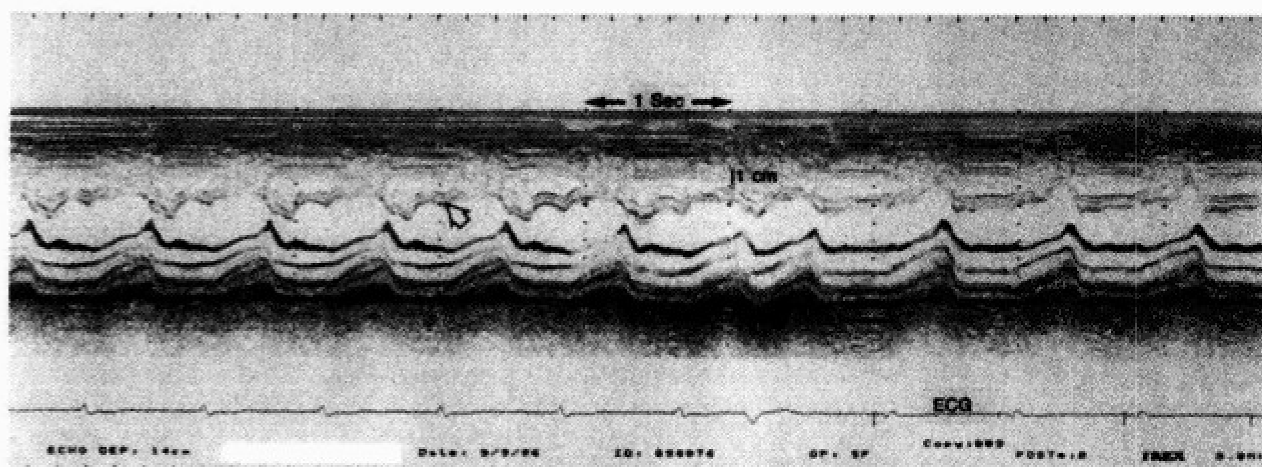


图 80-19 一缩窄性心包炎患者的M型超声心动图

心房收缩开始后,室间隔出现突然的后向运动。此心房收缩切迹在早搏及起搏心律时不可见。亦请注意增厚的心包及舒张中晚期后壁的平坦运动

断缩窄性心包炎，并对于缩窄性心包炎和限制型心肌病的鉴别诊断可能特别有价值。限制性心肌病患者，在心室快速充盈期和射血期时，左心室后壁心肌速度梯度，较正常健康者和缩窄性心包炎患者明显降低。限制型心肌病患者与缩窄性心包炎患者比较，二尖瓣瓣环速度也降低，这种关系，在没有明显呼吸改变的，舒张充盈早期更为明显，这正是缩窄性心包炎突出的表现。计算机体层摄影(CT)对于评价心包增厚是一个非常准确的方法，对于缩窄性心包炎的诊断和处理起着非常重要的作用(图 80-20)。正常心包是厚度 1～2mm 曲线状的软组织密度影，而缩窄性心包炎壁层心包厚度可以 4～20mm 厚。动态 CT 观察，如果左心室后侧壁无运动，提示心肌纤维化或萎缩，并提示手术效果不佳。因为缩窄性心包炎和限制型心肌病两者的生理改变非常相似，因此，CT 发现心包增厚，是鉴别两种疾病的最为可靠的方法。正常厚度的心包可以除外大多数的缩窄性心包炎。同样，CT 对于拟行心包切除术的患者也有帮助，因为它可以确定心包增厚的范围。

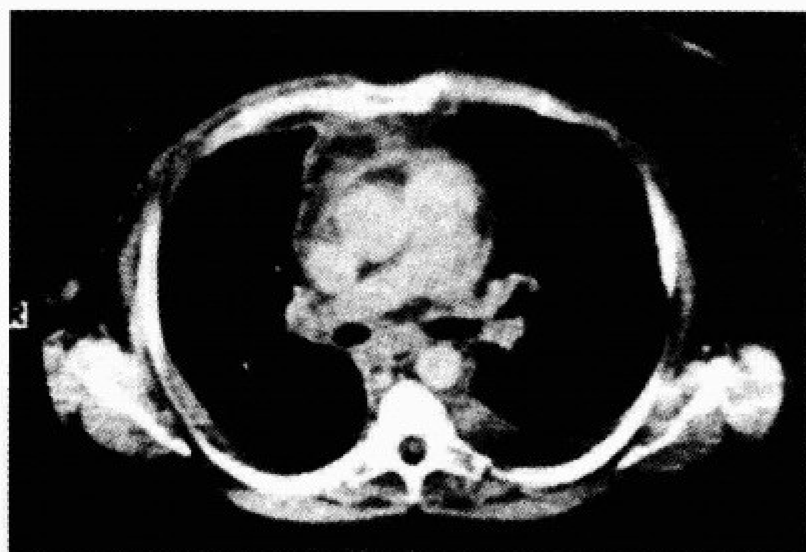


图 80-20　缩窄性心包炎患者的 CT 扫描成像

低密度的心表及纵隔脂肪界定出弥漫增厚的心包

磁共振(MRI)也可能能准确地确定心包增厚及其分布(图 8-21)。与 CT 不同，心电图门控对于清晰识别非常必需，但分辨率不是特别好，钙化与纤维化鉴别困难。但已有报道，经外科手术证实的缩窄性心包炎有非常出色的诊断准确性。初步的试验显示，时相速度图谱技术和多普勒超声相似，可以提供更多的诊断信息。

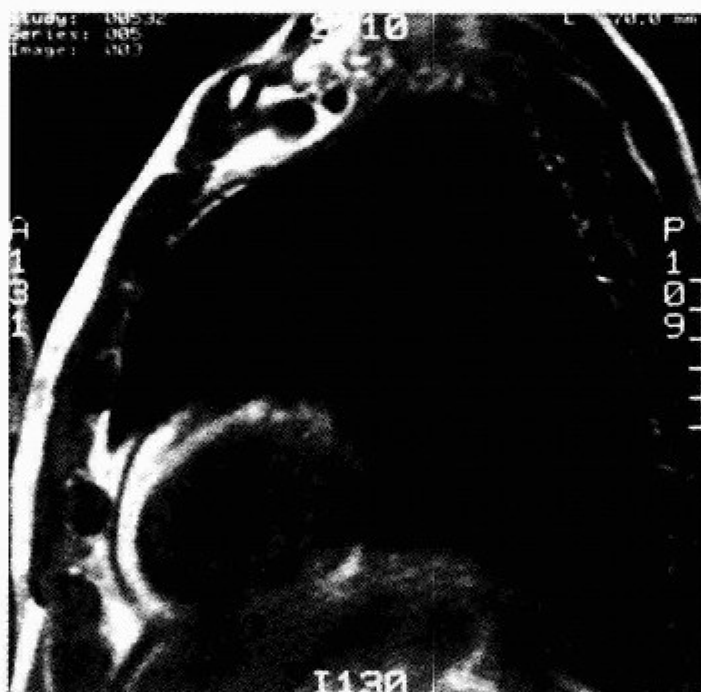


图 80-21　一缩窄性心包炎患者的 MRI 成像

心包显示为线样低信号强度(黑色)，夹在高信号强度的心表及心周脂肪间(白色)。注意心包厚度的局部变化(正常 1～2mm)

(四)心导管检查

心导管检查用于确定临床怀疑心包疾病的患者，发现潜在的心包缩窄，诊断积液-缩窄性心包炎，确定伴有的心肌、冠状动脉和瓣膜疾病。限制型心肌病与缩窄性心包炎有很多共同的血流动力学异常，因此有时需要行心内膜活检除外限制型心肌病的诊断。

(五)缩窄性心包炎与心脏压塞的鉴别

缩窄性心包炎的静脉压波形和心脏压塞的不一样。缩窄性心包炎患者，心脏容量被增厚和僵硬的心包所限制，心脏不能够超过这个容量，而这一容量在接近舒张的 1/3 末就达到了。在射血期，静脉回流开始不受限制，因此，静脉回流正常的收缩期浪涌波形得以保持。在收缩末期，心脏受压不明显(与心脏压塞不一样)，因此，当三尖瓣开放时，心室血液以高于正常速度充盈。因此缩窄性心包炎静脉回流是双向的，但是，舒张期血流高于或等于收缩期血流。

与心脏压塞不一样，缩窄性心包炎患者的心包腔是闭塞的。因此，吸气时，胸腔内压力的减低不能传导给心脏，静脉压不下降，因而，体循环静脉回流不增加(图 8-22)。另一个与心脏压塞的重要区别是缩窄性心包炎患者，舒张早期的充盈

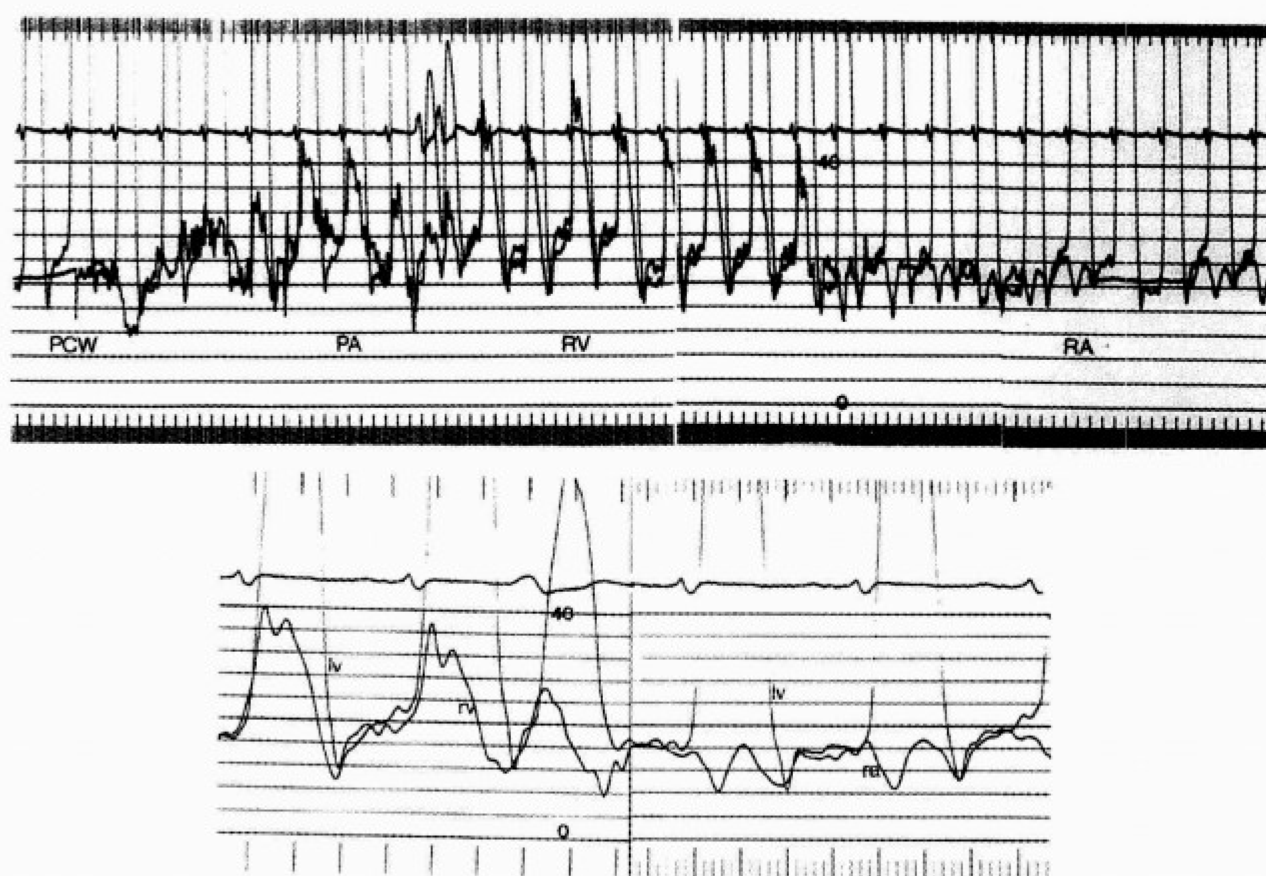


图 80-22 一手术证实的缩窄性心包炎患者的血流动力学记录

上．低走纸速度记录左心室(LV)压力及同步右心室回撤记录肺动脉嵌入压(PCW)、肺动脉(PA)、右心室(RV)及右心房(RA)的压力。下．高走纸速度记录左心室及同步右心室、右心房描记。注意升高及相等的心房及舒张压，右心房描记中明显的 X 支及 Y 支，以及长舒张期时右心室和左心室描记中的低谷和平台

比正常的要快，结果造成了心室舒张压在舒张早期特征性的下降。在快速充盈末期，心室被完全充盈，心室舒张压保持不变，而在舒张后期则增加。

与心脏压塞相比，缩窄性心包炎患者，舒张早期的充盈是不受限制的，只是在舒张期 1/3 末，僵硬的心包突然限制了心室的充盈。结果心室压力在舒张早期迅速下降然后又突然迅速上升到了一个较高的水平，一直持续至下一次心室收缩。心室舒张末压和平均心房压都升高，且几乎相等(在 5mmHg 内)，舒张末容量减少，随而每搏量和心排血量均降低，这些病理生理改变造成了缩窄性心包炎特征性的血流动力学异常和体征。

奇脉，与心脏压塞相比，在缩窄性心包炎中并不常见，因为缩窄性心包炎患者，在吸气时很少发生静脉回流和右侧心脏容量的增加，室间隔的位置在两心室间，相对并没有急剧的改变。缩窄性心包炎和心脏压塞，两者的左心室收缩功能通常不受损害。长期钙化的缩窄性心包炎，可能会影响心肌和冠脉血管，导致传导紊乱，损害心室功能。

(六)缩窄性心包炎综合征

典型的慢性缩窄性心包炎不如以前那么常见，而亚急性缩窄性心包炎越来越多。后者心包钙化不常见。病程可能从数周至数年，手术后缩窄性心包炎是心包缩窄的一个重要原因。据报道发生率为 0.2%；这么令人吃惊的低发生率，应考虑因为心包受到细胞损伤以及暴露于促炎性物质，如血液和局部低温等。

为了诊断隐匿性缩窄性心包炎需要获取心包积液。在第一个系列研究报道中，患者因为难以描述的胸痛而行心导管和冠状动脉造影检查。虽然血流动力学研究显示，基础的心房和心室压力正常，右心房压力波形类似缩窄性心包炎的特征，在快速输入约 1L 生理盐水 (10min) 后，两侧心室舒张末压相等。组织学检查证实了手术中发现

的增厚和纤维化心包，因此在心导管检查过程中快速大量的输液应该谨慎。采用这种技术诱发血流动力学改变，来提示缩窄性心包炎，应该尽量少用。不能仅单独依照此试验的结果作为心包切除的适应证。

局限性缩窄性心包炎极少见，但偶尔，局限性的带状物限制了一个或多个心腔的流入或流出道。临床表现与瓣膜病或静脉回流受阻相似。大约有 15%的急性渗出性心包炎患者，出现暂时性(急性)缩窄的证据，因此，在行心包切除术前，应该考虑到心包缩窄可能是可逆性，并且可能适合药物治疗。

(七)缩窄性心包炎的治疗

心包切除术是治疗缩窄性心包炎明确有效的方法。但是在非常早期的缩窄，或严重进展的病例(功能分级Ⅳ)时，手术风险增加(30%～40%死亡率)和手术获益受限，则手术效果不能保证。脏层心包受累，同样增加手术风险。心包切除术后，心脏症状的缓解和压力正常可能需要数月；但手术的时机不可太晚，术中心包几乎完全被切除，病程可缩短。

心包完全或大部分被切除是最理想的，与部分切除术相比，其复发性要低。然而资料显示，在一些情况下，可能需要行次全心包切除术。一些高度选择的病例，可能需要考虑原位移植手术。急性渗出性心包炎的缩窄可以是暂时性的，这个过程将持续数周到数月，对于这些患者，手术治疗需要等到缩窄的过程明确。

心包切除术通常采取胸骨正中切口，也有一些外科医师喜欢胸廓切开术。尽管死亡的危险性下降，但仍有 5%～15%的死亡率。严重的钙化和累及脏层心包，增加手术的风险。在修复严重缩窄的心包后，左心室收缩功能可能出现异常，尽管这种情况可能需要治疗数个月，但常常能够完全恢复。

近期资料显示，尽管围手术期死亡率下降，现今患者心包切除术后的远期存活率，低于年龄和性别匹配的历史人群。采用逐步回归分析显示，预测远期预后有三个变量，年龄、心功能(NYHA)的等级以及照射后所致的缩窄，明显影响预后。

缩窄性心包炎的药物治疗尽管作用不大，但非常重要。一些缩窄性心包炎患者，可以自行缓解，或经过非类固醇消炎药、皮质醇类药物，以及抗生素联合治疗后缓解。手术前应该给予抗生素治疗，术后应该继续给药。利尿药和地高辛(如出现房颤)对于那些手术风险高而不适合行心包切除术的患者是有用的。术前应用利尿药是为了部分降低而不是完全消除增高的颈静脉压、水肿和腹水，术后如果没有出现自然的利尿过程，应该给予利尿药，中心静脉压在心包切除术后可能需要数周到数月才能恢复正常。左心室射血分数术后数月也会恢复正常，在此期间，地高辛、利尿药和血管扩张药可能是有用的。

预防措施包括对急性心包炎的恰当治疗和心包积液充分引流。尽管输入纤溶药物可能有效，但皮质醇激素常常无效。

六、渗出-缩窄性心包炎

当液体积聚在增厚纤维化的壁层和脏层心包之间的时候，就形成了渗出-缩窄性心包炎。肿瘤、胸部照射、感染、特发性心包炎以及结缔组织疾病是常见的病因。化疗过程中可能出现暂时的渗出-缩窄性心包炎。血流动力学特征先表现为心脏压塞，心包引流术后，表现为缩窄性心包炎，因此清除心包积液并不能降低心房和心室舒张压，原先心房波 Y 下降支平缓或消失，此时却变得非常显著(图 80-23)。

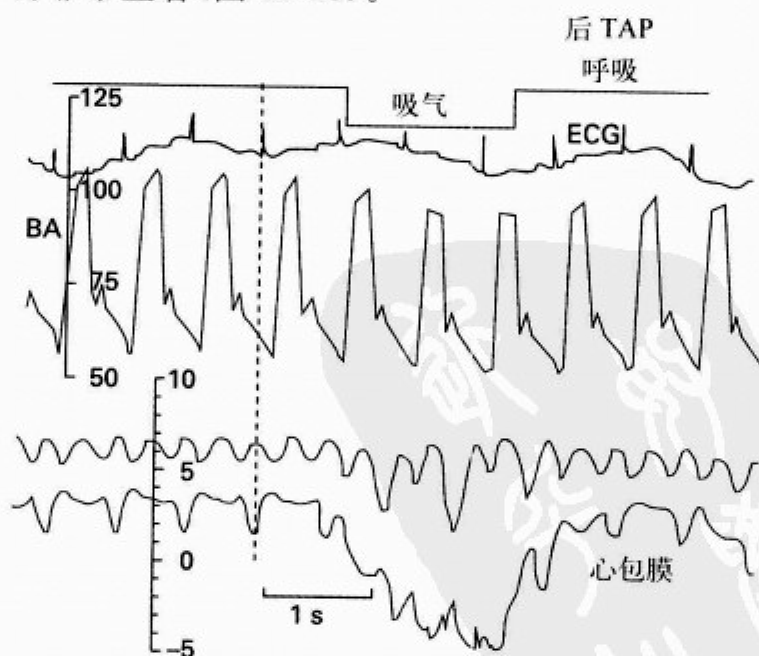


图 80-23 一肺癌所致积液-缩窄性心包炎患者的压力记录

描记在心包穿刺过程中取得。右心房压力持续增高，不随呼吸变化，X 支及 Y 支明显

七、特殊类型的心包心脏疾病

(一)特发性心包炎

急性心包炎大多数是特发性的，典型的是一种自限性疾病，持续2～6周。约25%的患者会复发，偶尔也有患者对治疗无效。大多数患者为少量心包积液，心脏压塞不常见。心力衰竭是并发的心肌炎所引起，缩窄性心包炎少见。这些并发症，可以通过临床和超声心动图检测得到证实。心包炎患者的临床过程及预后，主要决定于是否有潜在疾病及其性质。

(二)感染性心包炎

1. 病毒性心包炎 病毒性心包炎是最常见的一种感染类型，尽管对急性期与恢复期(3周)患者的确诊需根据病毒中和抗体的标准，但对于散发的病例诊断价值并不大，而需要从心包积液中分离病毒，以及原位杂交技术来确定明确的病因。然而，病毒感染常常是推测的，而没有得到证实，许多病例被归为特发性。通过心包镜行心包脏层活检，对于确定急性心包炎病因的诊断是一个有希望的技术。引起急性心包炎的常见病毒感染是来自艾柯病毒和柯萨奇病毒，可是，许许多多不同的病毒均可以引起心包炎(见表80-2)。

2. 细菌性心包炎 细菌性(化脓性)心包炎极常见是由链球菌、萄球菌和革兰阴性杆菌引起；流感嗜血杆菌是引起儿童发病的重要病因。由于心脏手术和器械操作的增加、医院内感染获得菌落的选择性变迁、以及免疫缺陷患者(HIV感染和激素)寿命的延长，已改变了化脓性心包炎发病率和细菌谱。当合并有系统感染的时候，心包受累往往被忽略。非同寻常的高热与白细胞计数增高是存在心包炎的线索。儿童及各年龄段免疫受损的患者更容易出现，但是，常常缺乏急性心包炎的特征性表现。细菌性心包炎的病程呈暴发性的，常常出现心脏压塞；粘连和缩窄性心包炎是存活者常见的后遗症，可以很早，突然起病。然而，合并全身感染和败血症的心包炎常常不被发现或误诊。许多患者缺乏心包炎的典型征象，而化脓性心包炎的诊断往往是在尸解或出现心脏压塞后才被确定。常先有脓胸。化脓性心包炎极少由厌氧菌引起，少数病例报道是由邻近感染组织扩散或血源播散引起的。细菌性心包炎的治疗包括手术探查、引流和全身使用抗生素。纤溶药物可能用来溶解纤维粘连和预防心包缩窄。

社区获得性肺炎，约10%是由嗜肺军团菌(Legionella)感染引起的，其合并心包炎的比例较前可能有所增加。研究显示，年轻及健康患者心包受累较多见。大约20%的患者会出现复发性心包炎、心包积液和慢性缩窄。心包炎是莱姆病(Lyme disease)一种早期并发症。

3. 非典型分枝杆菌性和真菌性心包炎 结核是非工业国家心包炎的最主要的病因，在美国不常见。但随着HIV感染的增加，它的发病率也在增加，因而结核应该在心包心脏疾病的鉴别诊断中考虑到。结核性心包炎可以由原发性结核血源播散，或者由感染的纵隔淋巴结破裂所致；因而被感染的患者，往往缺乏典型的肺结核的症状和体征。患者早期可以出现发热、体重减轻和夜间盗汗；常常没有心包性疼痛和心包摩擦音。患者可出现心脏压塞或缩窄，这个过程可能是亚急性的。伴有干酪性坏死和单核细胞浸润的纤维素性心包炎，引起一个渗液期，这一时期渗液量较大，血流动力学影响明显。渗液逐渐吸收，最后演变成明显的增厚、钙化和粘连，约50%的患者出现心包缩窄的临床表现。

非典型分枝杆菌，很难从心包积液中培养出来，只有约1/3的患者得到诊断，实时聚合酶链反应(polymerase chain reaction，rt-PCR)技术用来扩增和识别非典型分枝结核杆菌。拟诊者需要有病人接触史和(或)纯蛋白衍生物转换(PPDC)实验(尽管这个实验缺乏敏感性和特异性)的帮助。钆增强MRI对早期诊断可能有帮助，心包积液中腺苷脱氨酶(adenosine deaminase，ADA)活性增加，支持其诊断。一项研究表明，心包积液中ADA的水平≥72U/L，对结核性心包炎诊断的敏感性和特异性分别为100%和94%。但是结核性心包炎需要根据以下标准诊断：①明确的病史；②培养出非典型分枝结核杆菌；③心包炎合并心外结核；④心包积液对抗结核治疗有效。

某些研究者已推荐，所有的结核性心包炎都应该早期行心包切除术，但是，那些急性期没有心脏受压并仅接受药物治疗的患者，长期(16年)预后是非常好的。多种药物治疗加用皮质醇激素，对结核性心包炎是有效的；而非典型分枝杆菌感

染，特别是非典型鸟结核分枝杆菌（Mycobacteium avium-intracellulare）感染，对治疗可能产生耐药。结核性心包炎的患者，应该接受至少9个月的三联抗结核治疗（异烟肼、利福平、链霉素或乙胺丁醇）。如果心包积液持续或在治疗中复发，皮质醇激素可能有效；复发性心脏压塞可能需要心包切除术。尚不清楚开放性引流或皮质醇激素治疗，能否阻止其发展为缩窄性心包炎。所有患者应该仔细观察有无缩窄征象，因为这些患者中，多达半数将需要行心包切除术。相比而言，深部真菌感染（组织胞浆菌、球孢子菌）所并发的心包炎，可能是免疫性的，可以自行恢复，不需要特殊治疗。假丝酵母菌、曲霉菌、放线菌、诺卡氏菌感染播散所引起的心包炎，可能需要外科减压术和抗真菌治疗。

4. 人类免疫缺陷病毒（HIV）心包炎　人类免疫缺陷病毒（HIV）感染，是引起心包心脏疾病一种重要的病因。HIV病毒并发的心包积液越来越普遍，尤其是在城市转诊中心。一个市内医疗中心回顾性调查显示，9年期间122例因心包积液入院的患者中，40例（33%）与HIV感染有关。这些HIV并发的心包积液中，16例（40%）出现心脏压塞。合并心包积液的HIV感染的患者，预示其预后不良。门诊患者，通常为少量心包积液，并没有症状，但住院的艾滋病即获得性免疫缺陷综合征（AIDS）患者，大量心包积液和压塞常见。一项研究显示，HIV感染有症状的患者中，有中至大量积液者多于无症状患者（分别为17%和2%），而这些患者中的大多数却未被临床怀疑。一项5年前瞻性研究显示，在AIDS患者中，心包积液的发病率和患病率都高（分别为11%和5%）。一项超声心动图和尸检的文献复习资料显示，心包疾病的平均发病率为21%。

心包受累可能由于并存的恶性疾病（淋巴瘤、Kaposi's肉瘤）、病毒感染（包括HIV病毒）和机会性感染（如分枝杆菌、巨细胞病毒、诺卡氏菌、隐球菌感染）等。HIV感染患者中，对其病因的治疗无反应者，预示其预后不良。在HIV感染患者中，如有大量心包积液及有症状，需要积极的寻找病因，因为其中2/3的患者都能发现明确的病因。HIV出现心脏压塞的患者，大约1/3是因为分枝杆菌（结核分枝杆菌或非典型鸟结核分枝杆菌）感染。

68例因HIV感染在加强监护病房住院的患者中，只有5例有心脏疾病的证据，但是，35例超声心动图发现异常（20例心包积液，其中2例心脏压塞，15例左心室功能不全，4例瓣膜异常）。艾滋病患者，出现心包积液者，6个月的死亡率明显增高（分别为96%和36%）；有趣的是，无症状的心包积液，可能是HIV疾病终末期的信号，而与免疫指标$CD4^+$淋巴细胞计数（cells/ml），以及白蛋白水平无关。

（三）肿瘤性心包炎

肿瘤转移仍然是住院患者心包疾病的首要病因，最常见的包括肺癌、乳腺癌、黑色素瘤、淋巴瘤和急性白血病。许多患者没有症状，只是偶尔在尸检时发现，但是，部分患者会有症状，并且可能进展为心脏压塞。原发性心脏肿瘤可能直接侵入心包。

原发性心包间皮瘤非常少见，但是是一种高度致死性肿瘤。患者的症状、体征缺乏特异性，胸部X线片和超声心动图对检测不敏感，CT和MRI是最有前途的诊断手段。其他的心包原发肿瘤确实非常罕见。

对于胸腔内肿瘤有颈静脉压增高的患者，重要的鉴别诊断还包括上腔静脉综合征。这种病，不会出现特征性的颈静脉搏动和奇脉。然而，对于呼吸窘迫的患者，脉搏交替、心律失常和（或）心动过速、奇脉可能不明显。

心包可能增厚并引起缩窄，偶尔也会出现渗液-缩窄性心包炎。超声心动图能够快速准确的发现心包积液、转移病变，并提供心脏受压的证据。MRI对于评价心包占位性病变特别有用。许多病例，肿瘤细胞能够从心包积液中找到，并且往往是血性心包积液。然而需要切记的是，癌症患者，一半以上的心包积液，是因为感染、放疗和药物治疗，而不是癌症转移。因此癌症患者出现心包炎并不意味着逼近死亡。

（四）心肌梗死后心包炎

心肌梗死后头几天内心包炎很常见，在致死性心肌梗死的患者中，有28%～43%会出现心包炎，但是临床上明显的不到7%。如果诊断的依据为心包摩擦音，那么心梗后心包炎的发生率往往会被低估。平均而言，仅凭摩擦音诊断的心包

炎只有14%，而依据典型症状、摩擦音或两者都有作为诊断标准，则为25%。心电图上检测到不典型的T波演变(持续的正向波或暂时性晚期正向波)，可能是诊断心梗后心包炎更敏感和客观的方法。

心包受累与心梗的面积及预后不良相关。心梗后急性心包炎最重要的临床问题，是对抗凝治疗的影响，在心梗后头两三天出现心包摩擦音，而没有心包积液者，不影响临床的决定，但是，超过了这个时限发生的心包炎，或者出现心包积液或填塞，则是抗凝的禁忌证。

对174例急性心肌梗死进行的前瞻性连续性研究发现，心包炎的发生率是24%，并且与前壁心肌梗死、肝素治疗以及心包积液有关。心脏压塞非常少见，除非患者接受全身抗凝治疗或出现心脏破裂。

溶栓治疗几乎总是在出现心包炎之前，因而，作出临床决定常常不受影响。令人奇怪的是，溶栓治疗减少将近一半的心梗后心包炎的发生率。但是，当急性心包炎被误诊为急性心肌梗死时，溶栓治疗将会带来灾难性的后果。心肌心包炎的患者错误的应用了溶栓治疗，结果还是可以接受的。

Dressler's综合征(心肌梗死后综合征)包括胸膜心包性胸痛、摩擦音、发热、白细胞增多以及肺浸润。通常是在心梗后数周或数月内发生(>10d至2周)，Dressler's综合征可能是由于病毒激活以及心肌抗体共同引起的，它的临床和病理过程与心包切开后综合征非常相像；可出现心脏压塞以及晚期的缩窄。病因并不是完全清楚，溶栓治疗已有助于使心梗后心包炎几乎消失。

(五)放射性心包炎

当放射暴露超过40Gy(4 000rad)时，据说会引起心包损伤，它的发生率取决于气管隆凸下阻断的使用、放射源的性质、照射时间以及发生器的折射，例如大约20%的霍奇金病，接受^{60}Co(钴)前向照射束照射时发生心包炎，而乳腺癌的患者(照射区域很少包括心脏区域)接受更大剂量的放射线，心包炎的发生率却不到5%。

治疗早期发生急性心包炎不常见，多数像是由于放射线对肿瘤的作用，而不是放射线对心包的直接毒性作用。这种情况下不应该终止治疗，但有可能需要减少剂量。延迟型的心包损害(通常在1年内，但是差异很大)可出现急性心包炎或心包积液(常常有某种程度的心脏受压)。心包对放射线的反应是纤维性炎症，常常伴有积液。尽管急性病变常常在2年内消失而不留后遗症，只有在许多年之后，才出现缩窄或渗液-缩窄性心包炎的表现。

对于放射性心包炎的病理生理，并没有完全了解，但部分是由于心包微循环和淋巴循环广泛的损害，造成缺血性损伤所致。当采用前照射区算术加权技术时，它的发生率增高，同时接受联合化疗的患者更为常见。

在渗出阶段，鉴别诊断包括肿瘤复发，心包积液的检查是有帮助的，约30%的患者的积液出现阳性。心包积液还可能因放射治疗引起的甲状腺功能减低所致。细胞学对于乳腺癌和肺癌患者的诊断是可靠的，但对于淋巴瘤和白血病则并不可靠，因此，可能需要心包活检。急性放射线引起的心包炎的处理与急性特发性心包炎相同。无血流动力学意义的心包积液，可能采用非手术疗法，以便观察其是否自然缓解，但是对于有大量、复发性、有症状的心包积液患者，应行心包切除术。除非活检显示明显的心内膜纤维化，否则，缩窄性心包炎的患者，需要行心包切除术。

(六)创伤性心包疾病

钝性或穿透性损伤是引起心包炎的重要原因，特别是年轻男性。慢性缩窄性心包炎、复发性心包积液和复发性急性心包炎是容易被识别的并发症。创伤性心包疾病可能是致命的。对于可能有心脏穿透性创伤的患者，就地应用超声心动图检测，能够非常准确迅速地判断血性心包积液。不能迅速修复造成压塞的损伤，患者的临床预后非常差。偶尔患者在受伤后出现缩窄性心包炎，也可能延迟至数周或数年后出现。乳糜性心包积液，通常是因外伤或手术损伤胸导管所致但也可能是因肿瘤阻塞胸导管，或特发性的。

(七)肾源性心包疾病

尿毒症和透析(血液或腹膜透析)治疗可并发心包炎，临床上常常没有症状。肾源性心包疾病，临床表现可为急性纤维素性心包炎、心包积液或心脏压塞，典型的缩窄性心包炎极少见。

目前，病因尚不清楚。透析患者心包炎的病因与终末期肾病的不同。理论上认为尿毒症性心

包炎是对滞留代谢产物的化学反应，但是心包炎的发生率与BUN或其他尿素氮代谢产物的浓度相关性并不好。因腹膜透析患者心包炎的发生率比血液透析者要低，因此可能有一个“中间分子”在起作用。此外，尿毒症综合征中的出血素质可能诱发心包炎。心包炎可能与血管有高度相关性，因此尿毒症或透析相关的心包积液通常是血性的。肾功能不全的患者对感染的易感性增加，因此还必须考虑到病毒、结核，甚至细菌性心包炎的可能。此外，这些患者，免疫功能的异常，也已是心包疾病发生的一种原因。透析相关的心包炎，只有在其他引起心包疾病的病因（例如肿瘤、心肌梗死后）排除后，才可作出推测性诊断，毕竟患者的这些病因更为常见。

血液透析治疗的患者，心脏压塞的临床表现可能不典型，并且很难与血液透析下心血管疾病恶化鉴别。心脏压塞依然是与血液透析相关的发生率最重要的原因之一，最终死亡的为20%。

尽管对血流动力学无明显意义的患者，强化透析治疗是一个可以接受的方案，但对于那些大量的、持续性的、或复发性的心包积液或心脏压塞患者，在选用最合理的治疗方案上仍然存在相当争议。严重的心脏压塞是心包引流的指征，但是，少数病例采用保守的治疗方案（强化透析并使用非类固醇消炎药）也是可行的。已有人提倡，将非可吸收性类固醇激素直接注入心包腔内。透析相关的心包积液对强化透析治疗、局部肝素化或改为腹膜透析是有效的，对于顽固性的心包积液可能需要心包切除术。

（八）黏液水肿性心包疾病

1/3的黏液性水肿患者，会出现心包炎伴有心包积液（有时候含有胆固醇）。心包积液进展很缓慢，但可能是大量的，往往在甲状腺替代治疗后逐渐缓解。最近有一例甲状腺功能减低合并病毒性心包炎出现腹痛和休克急诊就诊的报道。

（九）结缔组织相关的心包疾病

所有的结缔组织疾病，最终均可以伴发心包炎，可以是急性，也可以是慢性的，可伴有或不伴心包积液。尽管填塞、渗液-缩窄性疾病和缩窄性心包炎可以是被发现的并发症，但大多数往往是亚临床的，许多病例也只是在尸解时发现。类风湿性心包疾病，较常见于中年男性，以急性关节炎起病。类风湿性疾病的血清学检查阳性，并可常见典型的类风湿结节。类风湿关节炎是引起胆固醇性心包炎的病因之一。缩窄性心包炎常常是亚急性的，很少见钙化。第一次诊断急性心包炎后数月内就可能需要行心包切除术，5年内几乎所有病例都要行心包切除术。

系统性红斑狼疮（SLE）患者，心包积液很常见。一些患者最终发展为复发性心包炎、粘连和缩窄性心包炎。事实上，SLE因使用激素治疗延长寿命的过程中，几乎所有的患者都会出现心包疾病。心包积液的蛋白含量高，糖含量正常或轻度降低，可能找到狼疮细胞。与类风湿关节炎一样，患者补体水平降低。

系统性硬化（硬皮病）的患者可能累及心包，常并有心肌病和弥漫性硬化。皮肌炎可能累及心包，并出现心脏压塞。对于大多数结缔组织疾病和血管炎而言，心包炎是一种极少见的并发症。

（十）医源性心包疾病

医源性心包疾病是由于诊断和治疗性操作造成的可预计或难以预测的并发症。放射线性心包炎就是医源性心包疾病的一种，并已在前面阐述。5%～30%患者，在心脏术后2～3周至2个月间，出现心脏切开术后综合征，患者往往出现高滴度的抗心脏抗体和抗病毒抗体，可能发生心脏压塞。

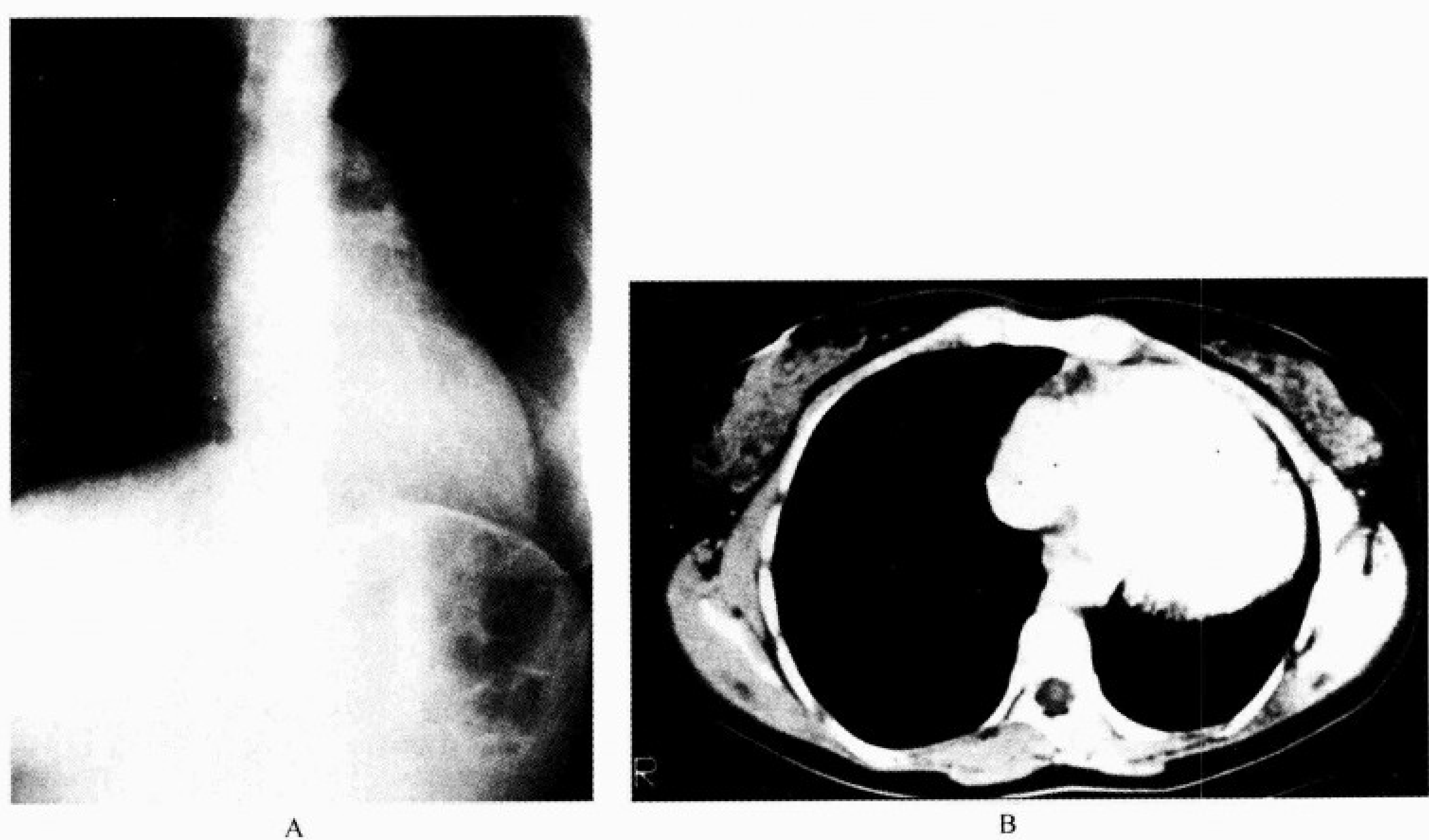
诊断性心导管检查中发生的心脏穿孔、起搏器安装术、食管静脉曲张硬化治疗、安装自动除颤起搏器电极的并发症，是另一些可引起医源性心包疾病的原因。心包的异常还可以发生在对药物的反应，虽然已有许多药物发生这些异常的报道，较重要的如肼屈嗪、普鲁卡因和柔红霉素（见表80-2）。脑卒中后用r-PA溶栓治疗引起心脏压塞也已有报道。

八、先天性心包疾病

（一）完全性和部分性心包缺如

先天性心包缺如是一种少见的先天性畸形，通常累及心包左侧壁层的一部分或全部。胸部X线片常可提示诊断，表现为心影左移，左心缘延长，主动脉结与肺动脉间以及左侧横膈与心脏基底间透过性增加（图80-24）。这种畸形可能合并心脏和肺的先天性畸形。

尽管大多数患者没有症状，一些患者会因大



A B

图 80-24 先天性心包缺如患者的胸部 X 线片及 CT 像

A. 先天性心包缺如患者的后前位胸片;B. 同一患者的 CT 扫描成像

血管扭曲出现胸痛,反复的肺部感染可能是其明显的特征。体检发现常常无助于诊断,如果缺如足够大,可以触及明显的左心室抬举样搏动,可能有收缩或舒张期杂音。

左侧心包完全缺如的患者,心电图常出现不完全右束支阻滞。超声心动图的改变包括右心室增大,室间隔矛盾运动。对比剂增强 CT 和 MRI,可以发现胸部 X 线片、超声心动图漏诊的病变,明确缺损的解剖学。

完全的或很小的缺损不会伴有病理生理改变,而中等的缺损会造成左心房疝。需要外科关闭缺损或扩大缺损以避免形成疝,此手术也可选用胸腔镜完成。

(二)心包囊肿

心包囊肿是极少见的心包胚胎发育缺损的残留物。无症状患者,胸部 X 线片表现为一圆形的边界清晰的致密影。大小差异很大,最常见的部位是右侧心膈角,偶有在肺门和纵隔部位。囊肿是良性的,不会产生局部或全身的症状,其重要性在于与肿瘤的鉴别诊断。虽然超声心动图能证实,但其性质需要 CT 来确定。曾有一例直视下复发性心包囊肿切除术的报道。

参考文献(略)

见本书所附光盘



第 81 章　感染性心内膜炎

Jeffrey L. Anderson/Merle A. Sande/Marinka Kartalija/Joseph B. Muhlestein

（王廉一　译　杨兴生　校）

一、定义和术语 / 1891
二、早期研究 / 1891
三、流行病学 / 1892
（一）发病与预后 / 1892
（二）临床综合征的进展 / 1892
（三）易患人群 / 1892
（四）抗生素的疗效 / 1892
（五）原有的心脏疾病 / 1893
（六）儿童 / 1894
（七）老年人 / 1894
（八）静脉应用药物人群 / 1894
（九）感染人类免疫缺陷病毒患者 / 1895
（十）心脏外科术后患者 / 1895
（十一）妇产科患者 / 1896
（十二）医院获得性感染性心内膜炎（NIE） / 1896
（十三）血液透析 / 1897
（十四）起搏器和除颤器相关的感染性心内膜炎 / 1897
（十五）感染性动脉内膜炎 / 1897
四、致病微生物 / 1897
（一）链球菌 / 1897
（二）葡萄球菌 / 1898
（三）革兰阴性细菌 / 1898
（四）酵母菌和双态性真菌 / 1899
（五）其他病原体 / 1899
（六）血培养阴性感染性心内膜炎 / 1899
五、发病机制和病理学 / 1900
（一）非感染性心内膜炎 / 1900
（二）感染性心内膜炎的发病机制 / 1901
（三）免疫反应 / 1903
六、临床表现 / 1903
（一）病史 / 1903
（二）体格检查 / 1904
七、并发症 / 1906
（一）心力衰竭 / 1906
（二）栓塞 / 1906
（三）传导异常 / 1907
（四）神经系统并发症 / 1907
（五）真菌性动脉瘤 / 1907
（六）持续发热 / 1907
八、鉴别诊断 / 1908
九、实验室研究 / 1910
（一）常规实验室检查 / 1910
（二）血清学试验 / 1910
（三）血培养 / 1910
（四）心电图 / 1911
（五）超声心动图 / 1911
（六）其他影像学检查 / 1912
（七）心导管及血管造影 / 1912
（八）核素显像 / 1912
十、治疗 / 1912
（一）总则 / 1912
（二）微生物学实验 / 1912
（三）抗生素的选择 / 1912
（四）经验治疗 / 1915
（五）治疗持续的时间 / 1916
（六）门诊病人的治疗 / 1916

(七)外科手术的作用 / 1916
(八)抗凝治疗 / 1918
(九)并发症的治疗 / 1918
十一、预后 / 1919
十二、复发性心内膜炎 / 1919
十三、预防性治疗的挑战 / 1919
十四、遵循治疗指导原则 / 1921

感染性心内膜炎(infective endocaditis,IE)是由微生物感染心脏内膜引起的疾病。其特征性损害——赘生物,常发于瓣膜,偶见于心内膜。感染性动脉内膜炎是感染性心内膜炎的一种变异形式,其病灶位于大动脉内膜。感染性心内膜炎仍是一种严重的、危及生命、但在诊疗过程中病程相对稳定的疾病。

一、定义和术语

不同类型心内膜炎的缩写见表81-1。

表81-1 心内膜炎缩略词表

ABE: Acute bacterial endocarditis,急性细菌性心内膜炎
IE:Infective endocaditis,感染性心内膜炎
NBTE:Nonbacterial thrombotic endocarditis,非细菌性血栓性心内膜炎
NIE:Nosocomial infectious endocarditis,医源性感染性心内膜炎
NVE: Native valve endocarditis,自体瓣膜心内膜炎
PVE:Prothetic valve endocarditis,人工瓣膜心内膜炎
SBE:Subacute bacterial endocarditis 亚急性感染性心内膜炎

亚急性细菌性心内膜炎(SBE),是指病程数周至数月的感染性心内膜炎,通常由毒力较低的微生物如草绿色链球菌感染所致,草绿色链球菌感染其他组织的能力非常有限。

与此相反,急性细菌性心内膜炎(ABE)的病程从数日至1或2周不等,临床进程迅速多变,并发症出现早,在作出诊断前,症状常持续超过2周。急性细菌性心内膜炎通常由主要病原体,如金黄色葡萄球菌感染所致,金黄色葡萄球菌可在机体的许多不同部位形成侵蚀性感染。

自体瓣膜心内膜炎(NVE),指正常或原有病变(先天性或获得性)的自体瓣膜的感染。人工瓣膜心内膜炎(PVE)指人工心脏瓣膜的感染,可分为术后早发或迟发(>1年)人工瓣膜心内膜炎。

非细菌性血栓性心内膜炎(NBTE)指无菌性赘生物。由于病变性质主要是血栓性而非感染,因此,非感染性心内膜炎一词使用不当。非细菌性血栓性心内膜炎的范围很宽,包括显微镜下血小板聚集,到大的赘生物形成的消耗性心内膜炎,有时会在终末期的恶性病或其他慢性疾病中发病。

另一些根据感染的病原体设计的感染性心内膜炎名称与心内膜炎的类型,对临床预后和诊断有所帮助,如“金黄色葡萄球菌性感染性心内膜炎”或“白色念珠菌性人工瓣膜心内膜炎”。

二、早期研究

Riviere,Lancisi和Morgagni在17和18世纪,分别对死于感染性心内膜炎的患者做了描述。Jean-Baptiste Bouillaud在1924-1935年,首先使用“心内膜”和“心内膜炎”的医学术语。1846年Virchow在尸体解剖时发现了瓣膜赘生物。他在1869-1872年,发现赘生物中有细菌存在,并指出它们是微生物性质,细菌是感染性心内膜炎发病的生物学机制。

1885年,William Osler以感染性心内膜炎为论文课题加以详尽研究。随后德国的Lenharz及其同事、英国的Horder及美国学者Blumer、Thayer、Allen、Libman和Friedberg及Beeson等的研究,对感染性心内膜炎的认识做出了更进一

步贡献。1890－1910年，血培养技术得以发展。1955年，Kerr就当时感染性心内膜炎的知识做了总结，发表了经典的专论。

在抗生素出现前时代，对感染性心内膜炎治疗的各种尝试均告失败。1939年，1例合并动脉导管未闭的感染性大血管内膜炎患者，经外科封闭动脉导管后获得痊愈。感染性心内膜炎的首次成功治疗，与发明青霉素的历史关系密切。在经历初次治疗失败后，1944年，确定了是青霉素，而非磺胺类药物能治愈大多数链球菌性大动脉内膜炎。抗生素的治疗作用在此之后被确定，外科心瓣膜置换，首次报道于1965年。

三、流行病学

（一）发病与预后

感染性心内膜炎是一种威胁生命的疾病。抗生素治疗4～6周可使死亡率降低20%～50%，心外科手术治疗能进一步降低死亡率达20%～50%。

感染性心内膜炎的年发病率为1.6～6.0例/10万人。50岁以上人群发病率较高（约为15例/10万人），在心瓣膜病患者、人工瓣膜置入术后、先天性心脏病和静脉注射毒品人群中，发病率升高。Delware Vally的一项人群研究表明，静脉应用药物人群（injection drug users，IDU）的感染性心内膜炎年发病率为11.6/10万人。

（二）临床综合征的进展

今天所见到感染性心内膜炎，与抗生素前时代所见到的感染性心内膜炎相比，似乎是一种不同的疾病，它的显著的临床表现已被详尽地报道。1961年以来，许多学者描述了感染性心内膜炎的“变脸”特性，其趋势简述于表81-2。2002年法国研究显示，在感染性心内膜炎的构成中，原先没有心脏病人群的比例增加（47%），D组链球菌和葡萄球菌感染性心内膜炎，需要早期心瓣膜手术的占50%。院内死亡率为17%与22%。

表81-2 感染性心内膜炎的发病及临床趋势

患者年龄中位数增长
男女比例增高
急性病例数增加
亚急性感染性心内膜炎进展的典型临床体征减少（如Osler结节、杵状指、脾大、Roth点）
链球菌感染引起的比例减少，葡萄球菌感染引起的比例增加
病原微生物更多样化（革兰阴性菌、真菌、其他少见菌属和微生物）
注射用药相关的感染性心内膜炎发病增加
人工瓣膜感染的发生率增加
HIV合并感染与感染性心内膜炎的发生率增加

（三）易患人群

由于易患人群的变化、对亚急性病例的早期诊断和处理，以及抗生素治疗的影响，使得感染性心内膜炎在临床特征及流行病学上，发生了显著的变化。感染性心内膜炎的易患人群中，风湿性心脏病的发生率在稳步下降，而先天性心脏病存活者逐渐增多。自1960年以来，使用违禁药物者显著增加，HIV广为蔓延。其他的一些易患情况，比如免疫抑制药的应用、器官移植，特别是肾移植，另一些易患情况包括糖尿病、长期血液透析以及牙齿卫生不良。

（四）抗生素的疗效

抗生素的应用，引发了感染性心内膜炎治疗的革命性变化，但感染性心内膜炎的总发病率并未因此有明显的改变。1944年以来，对肺炎双球菌肺炎和淋病采用了迅速、有效的抗生素治疗，显著降低了肺炎双球菌和淋病奈瑟菌所致的感染性心内膜炎，但抗生素时代少见、耐药的微生物引起的感染性心内膜炎增加了。广泛应用抗生素，对感染性心内膜炎易患人群风险的改变，甚于对其流行病学的影响。医疗操作前，预防性的应用抗生素，并不显著降低感染性心内膜炎的发病率，事实上，这种操作引起的感染性心内膜炎，只占总例

数的很小比例。此外，近来的研究，对齿科术前预防性应用抗生素的效果提出了质疑，一些学者认为，预防性应用抗生素需要重新认识。当然，对于感染性心内膜炎风险增加的患者，应予更明确的定义，同时避免过度应用抗生素以降低由此带来的风险和花费。

(五)原有的心脏疾病

没有任何心脏病的人也可罹患。主要是急性细菌性心内膜炎(ABE)，在2岁以下儿童和(或)静脉应用毒品人群中常见。然而，大多数感染性心内膜患者，均原有心瓣膜病或其他易患的心脏情况存在。儿童、成人和静脉应用毒品人群的易患因素比例见表81-3。二尖瓣狭窄患者发生感染性心内膜炎的比例，较二尖瓣关闭不全(合并或不合并瓣膜狭窄)要多(见第67章)。各种心脏疾患罹患感染性心内膜炎的风险评估，见表81-4。

表81-3　美国感染性心内膜炎患者的主要原有心脏病比例

心脏病情况	2岁以下儿童(%)	2～15岁儿童(%)	15～50岁成人(%)	>50岁成人(%)	静脉注射毒品人群(%)
无已知心脏疾患	50～70	10～15	10～20	10	50～60
先天性心脏病*	30～50	70～80	25～35	15～25	10
风湿性心瓣膜病	很少	10	10～15	10～15	10
退行性心脏病	0	0	很少	10～20	很少
心外科术后	5	10～15	10～20	10～20	10～20
有心内膜炎病史	很少	5	5～10	5～10	10～20

*包括二尖瓣脱垂

表81-4　各类心脏疾患罹患感染性心内膜炎的风险评估

相对高危	中等危险	低危或可忽略的风险
人工心脏瓣膜	二尖瓣脱垂伴反流	二尖瓣脱垂不伴反流
感染性心内膜炎病史	单纯二尖瓣狭窄	无结构异常的三尖瓣反流
发绀型先天性心脏病	三尖瓣病变	房间隔缺损，继发孔型
主动脉瓣病变	肺动脉瓣病变	动脉粥样硬化斑块
二尖瓣关闭不全	非对称性间隔肥厚	冠状动脉粥样硬化性心脏病
动脉导管未闭	静脉高营养或右心房压力监测	梅毒性主动脉炎
室间隔缺损	非瓣膜性心内人工置入物	心脏起搏器
主动脉缩窄	老年退行性心瓣膜病	外科已矫正的心脏病变(无人工材料置入，术后6个月以上)

二尖瓣脱垂(mitral valve prolapse，MVP)是当前最为常见的易患感染性心内膜炎的心脏疾病(见第68章)。二尖瓣脱垂占患感染性心内膜炎患者总数的15%～30%，甚至更多。明确诊断为二尖瓣脱垂的患者的患感染性心内膜炎年发病率，约为100/10万人。与二尖瓣脱垂相关的致患感染性心内膜炎的危险因素，包括二尖瓣反流和二尖瓣叶增厚。然而，包括患感染性心内膜炎在内，二尖瓣脱垂的年并发症发生率很低，在是否该应用预防性抗生素上已有争议。美国心脏病学会(AHA)已推荐二尖瓣脱垂病人预防患感染性心内膜炎。二尖瓣脱垂患者合并二尖瓣反流(MR)后，患感染性心内膜炎发病率增加5～8倍，对听诊或超声多普勒诊断有MR的二尖瓣脱垂患者，预防性应用抗生素是有价值-效果意义的。相反，无MR的二尖瓣脱垂患者，患感染性心内膜炎的风险也无明显增高，通常不建议预防性应用抗生素(见第68章)。

人工心瓣膜可增加罹患感染性心内膜炎的风险，其置入的病例数亦在增多。人工机械瓣置入

早期，增加感染性心内膜炎的风险相对较大，晚期，其风险与生物瓣置入相当。

（六）儿童

感染性心内膜炎在儿童并不常见，更少见于婴幼儿期，但在发绀型先天性心脏病患儿中例外。儿童感染性心内膜炎，以男性为主，无原有心脏病患儿约占15%，且在2岁以下患儿中比例更高（见表81-3）。年龄较小儿童和婴幼儿罹患感染性心内膜炎多与身体其他部位的侵入性病原感染有关，多为急性病程。感染性心内膜炎可并发与葡萄球菌或B型链球菌菌血症相关的肺炎、其他呼吸道感染、骨髓炎、重度烧伤或医源性导管感染。

年龄较大的先天性心脏病，或获得性心脏病患儿患亚急性感染性心内膜炎时，通常无明显的典型病源。外科的体肺分流术后的患儿所患感染性心内膜炎，最常见的病原菌是草绿色链球菌。

儿童感染性心内膜炎的常见原有心脏病包括，法洛四联症、其他发绀型先天性心脏病、室间隔缺损、主动脉瓣狭窄、动脉导管未闭、肺动脉瓣狭窄和主动脉缩窄。合并先天性心脏病患儿的感染性心内膜炎，约有77%发生于外科姑息或矫正术后。继发孔房间隔缺损很少发生感染性心内膜炎（见第73章）。室间隔缺损和动脉导管未闭经成功修补或封堵术后，感染性心内膜炎风险明显下降。在发达国家，风湿性心瓣膜病已不再像以往那样是感染性心内膜炎常见的原有疾病了。

婴幼儿的感染性心内膜炎，尽管症状、体征与年龄较大儿童相似，约99%有发热，20%患儿有新出现的心脏杂音，但实际诊断更为困难。通常血培养阳性率>90%，最常见的病原菌依次为草绿色链球菌（38%）、金黄色葡萄球菌（32%）和肠球菌（7%）。患儿一旦疑诊感染性心内膜炎，应用改良标准有助于诊断。

对儿童患者，推荐应用的抗生素，通常与成人的相同，剂量按年龄来调整。如同成人患者一样，如果出现明显的心力衰竭，尽管有药物治疗，也不宜延迟手术。同样，金黄色葡萄球菌感染性心内膜炎儿童，合并症更常见，需要外科手术，并有较高的死亡率。

（七）老年人

老龄感染性心内膜炎患者越来越常见，并对感染性心内膜炎的诊断和治疗提出了新的挑战。感染性心内膜炎患病年龄的中位数稳步上升，1/4的患者年龄超过60岁。患感染性心内膜炎的风险与年龄非常有关，80岁以上患者，患感染性心内膜炎的风险增加5倍。男女总体发病比率为1.5∶1，60岁以后男女发病比率增加至8∶1。老年患者的瓣膜易发生退行性变和钙化。70岁以后，感染性心内膜炎的病原微生物中，胃肠道来源菌比例增高（D组链球菌和肠球菌可达50%），患者死亡风险也增加（由13%增加至28%）。

（八）静脉应用药物人群

非法药物静脉注射和注射其他药物者，有较高的发生感染性心内膜炎的风险。自行注射药物者（IDU）的感染性心内膜炎死亡率可能是无静脉用药者的300倍。吸毒者很少使用无菌注射技术，常常引起菌血症，可由注射器内细菌直接注入或注射部位皮肤、黏膜的菌群经由注射部位进入机体。

自行注射药物者的感染性心内膜炎中，60%以上由金黄色葡萄球菌引起。革兰阴性杆菌，特别是假单胞菌，以及酵母菌和其他真菌所致感染性心内膜炎，在自行注射药物者中，也较无吸毒者更常见（表81-5）。念珠菌（近平滑念珠菌及其他菌种）是药物相关真菌性感染性心内膜炎的最常见的病原体，此外，已报道的致病真菌类微生物谱很广。在自行注射药物者患感染性心内膜炎中，多种微生物致病和血培养阴性者不足5%。

吸毒者的感染性心内膜炎，多为急性病程，反映金黄色葡萄球菌感染的比例很高，这也是近25年以来急性感染性心内膜炎较亚急性者增加的主要原因。

自行注射药物者所患感染性心内膜炎的突出临床特征是右侧心瓣膜感染：60%～70%的患者有三尖瓣受累，主动脉瓣和（或）二尖瓣感染者占30%～40%。可能有心脏两侧一个瓣膜以上的同时受累。然而，肺动脉瓣感染不常见，约占2%。偶尔，心内膜炎可发生在下腔静脉瓣（3%），可由超声心动图检出。

三尖瓣赘生物通常栓塞到肺，引起细菌性肺梗死，X线胸片上可见多灶性不透光区，有时形成空洞。吸毒者出现发热时，这一放射学上的表现，提示存在右侧急性细菌性心内膜炎。尽管金黄色

葡萄球菌性感染性心内膜炎比例更高，但自行注射药物者罹患感染性心内膜炎者，总死亡率(4%)低于其他人群感染性心内膜炎患者。这反映了三尖瓣疾患自然病史比左侧瓣膜病变者良好，且自行注射药物者人群年龄也较低。此外，自行注射药物者、出现发热，伴随血尿、蛋白尿、脓尿，但无明显感染灶，也提示可能患有感染性心内膜炎。

表 81-5 引起感染性心内膜炎的各种病原体的比例

病原体	NVE(%)	静脉滥用毒品者(%)	早发型人工瓣膜心内膜炎(%)	迟发型人工瓣膜心内膜炎(%)
链球菌	60	15～25	5	35
草绿色，α-溶血性	35	5～10	<5	25
牛链球菌	10	<5	<5	<5
粪肠球菌	10	10	<5	<5
其他链球菌属	<5	<5	<5	<5
葡萄球菌	<5	50	50	30
凝固酶阳性	<5	50	20	20
凝固酶阴性	<5	<5	30	10
革兰阴性需氧杆菌	<5	5	20	20
真菌	<5	<5	10	5
其他细菌	<5	5	5	5
类白喉，丙酸杆菌	<1	<5	5	<5
其他厌氧菌	<1	<1	<1	<1
立克次体	<1	<1	<1	<1
衣原体	<1	<1	<1	<1
多微生物感染	<1	1～5	5	5
培养阴性的心内膜炎	5～10	<5	<5	<5

(九)感染人类免疫缺陷病毒患者

尽管感染人类免疫缺陷病毒(HIV)者，有持续静脉滥用药物这一主要危险因素，但感染性心内膜炎与HIV感染无关。既往感染性心内膜炎病史、女性和皮肤脓肿是感染性心内膜炎感染的独立危险因素。有一个研究表明，$CD4^+$细胞数>350/mm^3的HIV感染自行注射药物者患者，其校正感染性心内膜炎患病危险度为2.3，而$CD4^+$细胞数低于350/mm^3者，校正感染性心内膜炎患病危险度为8.3。对获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者来说，巴尔通体(Bartonella)是感染性心内膜炎的机会性感染菌。早期感染HIV者，对感染性心内膜炎的标准治疗反应良好，但$CD4^+$细胞数<200/mm^3者死亡率升高(见第88章)。

(十)心脏外科术后患者

心脏外科手术，尤其是瓣膜置换术，是一组增加感染性心内膜炎风险的新的人群。在20世纪50年代，外科医师最先注意到表皮葡萄球菌性心内膜炎在二尖瓣术后相当常见。随后，这种很少累及患者自身瓣膜的表皮葡萄球菌，成为早发型和迟发型人工瓣膜心内膜炎常见的原因(表81-5)。转流泵血循环或手术室空气污染，可致早发型人工瓣膜心内膜炎。迟发人工瓣膜心内膜炎病原体，常常是皮肤正常菌群或来源于胃肠道。与自体瓣膜心内膜炎相比，革兰阴性杆菌和真菌，在术后早发型人工瓣膜心内膜炎中要更为多见。迟发型人工瓣膜心内膜炎的病原谱，更接近于亚急性自体瓣膜心内膜炎者(见表81-5)。

图81-1显示瓣膜置换术后人工瓣膜心内膜炎的时间一患病危险因素的关系。人工瓣膜心内膜炎发病在术后3～9周达到高峰后，风险迅速下降。该时间曲线也与表皮葡萄球菌，及其他致人工瓣膜心内膜炎病原菌的潜伏期相符合。与此相

反，瓣膜置换术后，链球菌感染引起人工瓣膜心内膜炎与手术时间无关。

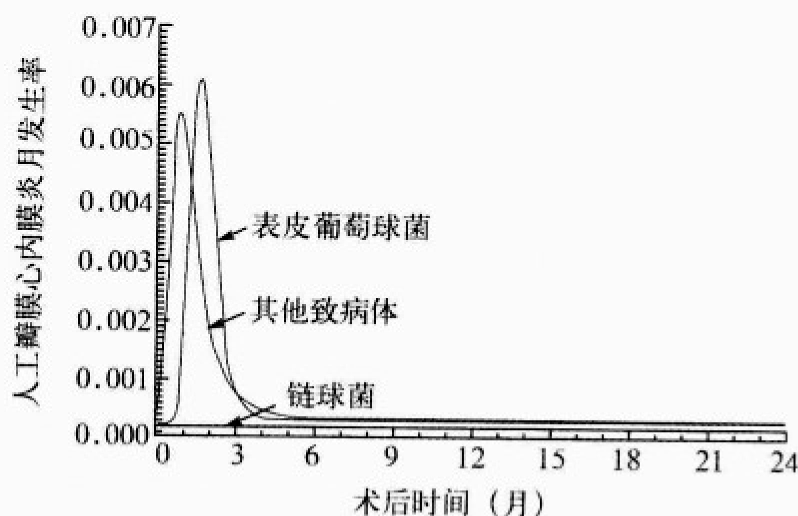


图 81-1 瓣膜置换术后人工瓣膜心内膜炎的时间-患病危险因素的关系

尽管术后心内膜炎人数在不断增加，但由于手术技术的提高，和预防性抗生素的应用，其发病率在降低。目前，早发型人工瓣膜心内膜炎的年发病率为 0.5%（0.3%～1.2%），迟发型人工瓣膜心内膜炎的年发病率为 0.3%～0.5%。

（十一）妇产科患者

心内膜炎，为妊娠期并发症，最易发生在临产期或产后期。即使原有心瓣膜病，正常分娩发生感染性心内膜炎的风险也很低。但诸如子宫内膜炎、盆腔结缔组织炎、盆腔内细菌性血栓静脉炎等围生期感染相关的菌血症，可种植于母亲的心内膜。宫内节育装置相关性感染性流产或盆腔感染，也促进细菌入血从而引起感染性心内膜炎。引起感染性心内膜炎最常见的病原菌，是粪肠球菌、B 组链球菌、金黄色葡萄球菌，偶尔为革兰阴性菌和厌氧菌致病。

（十二）医院获得性感染性心内膜炎（NIE）

由于具有高死亡率、可预防、常隐匿的临床特点，使得医院获得性（医源性）感染性心内膜炎备受关注。医院获得性感染性心内膜炎可累及自身瓣膜和人工瓣膜。在临床上并不少见，而且可能有增加趋势。有一项研究报道，125 例感染性心内膜炎中有 35 例可能是医院获得性感染性心内膜炎（28%）。

加强医疗病房内的患者易发生心内膜炎，有多种致病路径。外科手术和留置导管损伤血管内膜和心内膜，组织活检、起搏器、血管内及尿路导管及气管插管创口，都为细菌感染提供入口。一项研究显示，加强医疗病房感染的可疑感染路径，以血管通路为主（75%）。医源性菌血症增加了住院后期感染性心内膜炎的发生率，致死率高、且患者通常无原有心血管病。拔出和治疗污染导管后，如菌血症持续超过 72h，将面临着感染性心内膜炎的问题，尤其是有瓣膜损害或人工瓣膜置入术者。

严重烧伤患者，常并存多种上述医院获得性感染性心内膜炎易患因素而更易发生感染性心内膜炎。此外，已报道，留置肺动脉漂浮导管也是感染性心内膜炎的易患因素之一。由于烧伤后急性细菌性心内膜炎的临床表现仅有持续地菌血症和发热，因此，超声心动图可能有诊断价值。

人工瓣膜置入术后有菌血症，特别是葡萄球菌致病者，是医院获得性感染性心内膜炎的另一组高危者。最常见的感染入口是血管内导管或装置。甚至治疗医院获得性感染性心内膜炎，适当的应用抗生素之后，仍可发生迟发型人工瓣膜心内膜炎。

与此相反，短期间应用右心导管，如在冠心病加强病房内，无菌血症患者，患感染性心内膜炎的风险很低。

白血病患者极少发生感染性心内膜炎，但其他一些免疫抑制人群，如骨髓移植、心脏移植术后患者中，已见到有感染性心内膜炎发生。有一项报道显示，实体器官移植术后，46 名感染性心内膜炎患者中，有一半（50%）由烟曲霉菌和金黄色葡萄球菌致病，草绿色链球菌致病者仅占 4%。10 例移植术后 30d 内发病患者中，有 6 例为真菌性感染性心内膜炎。其中 80% 的病例均无已知的心脏损害，疑为静脉通路感染及创口致病者约占 3/4。该组感染性心内膜炎患者死亡率为 57%，且绝大多数的感染未能在生前作出诊断。

引起医院获得性感染性心内膜炎的主要病原体有葡萄球菌、肠球菌、念珠菌属和革兰阴性杆菌。金黄色葡萄球菌主要与伤口感染、蜂窝织炎及插管感染有关，表皮葡萄球菌致病的医院获得性感染性心内膜炎，常见于室房分流患者，而白色念珠菌常在胃肠道外给营养患者中致病。

自体瓣膜的医院获得性感染性心内膜炎死亡

率高达 50%，其预后较其他类型的自体瓣膜感染性心内膜炎要差。医院获得性感染性心内膜炎患者常因存在严重的原发病而掩盖病情、使诊断延误，绝大多数致病菌彻底根除很困难。

（十三）血液透析

为血液透析建立的动静脉分流，为能引起感染性心内膜炎的细菌提供了现成通路。动静脉造瘘引起心排血量升高，同样易患局部感染性动脉炎和感染性心内膜炎。临床上应用动静脉造瘘或插管而长期血液透析患者，已有报告，感染性心内膜炎发生率为 2%～6%。金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌为最常见致病菌，其次为草绿色链球菌和粪肠球菌。血液透析患者患感染性心内膜炎，风险大、病死率高（53%），超声心动图随访，配合积极抗生素治疗能改善其预后。伴有血红蛋白低、白细胞数升高、重度主动脉瓣和二尖瓣反流及瓣环钙化的二尖瓣感染性心内膜炎者，1 年的预后很差。

（十四）起搏器和除颤器相关的感染性心内膜炎

置入永久性起搏器和置入式除颤器，右心室电极可引起心内膜电极感染（0.2%～7%）。感染可发生在术后早期（6 周至 3 个月），它多由表皮葡萄球菌引起（90%）。术后迟发者，由表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌所致约各占 50%，剩余的少数病例由革兰阴性杆菌感染引起。通常需经 TEE 方可明确诊断，90%以上病例电极内或周围可见赘生物。X 线胸片提示肺栓塞对某些病例的诊断有帮助。治疗上，除应用抗生素外，还需取出脉冲发生器和电极导线。

（十五）感染性动脉内膜炎

发生于心脏之外的局灶性动脉内膜炎与感染性心内膜炎表现极相似，包括血管和免疫学现象。过去，约 1/4 的未矫正动脉导管未闭患者，患感染性动脉内膜炎。主动脉瓣二叶化畸形的感染性心内膜炎患病率，为正常瓣膜的 3 倍，主动脉缩窄患动脉内膜炎危险性也显著增加。动脉内膜炎偶可见于创伤性动静脉瘘，但罕见于动脉硬化性动脉瘤。

除引起动脉硬化性腹主动脉瘤感染多由沙门菌致病外，感染性动脉内膜炎的致病微生物谱也与感染性心内膜炎类似。感染性动脉内膜炎引起的栓塞类型，视感染部位不同而异。感染性腹主动脉瘤患者，下肢动脉栓塞引起皮肤瘀点或瘀斑，而前臂透析瘘管感染可出现肺梗死。

四、致病微生物

引起感染性心内膜炎的微生物范围极广，但绝大多数病例是由几个微生物种属所致。在自身瓣膜的感染性心内膜炎中，80%以上的感染是由链球菌和葡萄球菌引起的。然而，自行注射药物者和人工瓣膜移植术后患者中，其他微生物感染致病率较高。表 81-5 总结了不同致病微生物引起的、自身瓣膜、自行注射药物者、人工瓣膜感染性心内膜炎的发病比例。但在不同的国家和医院可能有很大的差异。

（一）链球菌

与其他微生物属而言，链球菌是引起心内膜炎的更为常见的病原菌。尽管近 30 年来相对比例有所降低，绝大多数病例仍为 α-溶血性链球菌或草绿色链球菌感染引起。草绿色链球菌为口咽部和胃肠道正常菌群。除米勒链球菌外致病力均较低，往往从临床标本混合培养中发现，但却很少自己致病，之所以亚急性感染性心内膜炎多为链球菌引起，主要与其入血概率和附着于心内膜的能力有关，而与自身毒力关系不大。青霉素耐药的草绿色链球菌越来越常见，由其所致的感染性心内膜炎已有报道。

草绿色链球菌的分类法很复杂，并经过多次修订。引起亚急性感染性心内膜炎常见的链球菌包括轻链球菌（Strep. mitis）、血链球菌（Strep. sanguis）、口腔链球菌（Strep. oralis）和格氏链球菌（Strep. gordonii），米勒链球菌群（Strep. milleri）为少见致病菌，包括咽峡炎链球菌（Strep. anginosus）、中间链球菌（Strep. intermed ius）和星座链球菌（Strep. constellatus）。少数致病菌株，体外培养时需用添加剂 L-半胱氨酸和盐酸吡哆醇。

D 组链球菌是第二种常见的致感染性心内膜炎链球菌。链球菌性感染性心内膜炎病例中，约 1/5 为 D 组非肠球菌种的牛链球菌（Strep. bovis）致病。该菌种所致感染性心内膜炎多见于老年患者，常为包括正常瓣膜的多瓣膜受累，临床上神经系统并发症发生率高，需要手术治疗者亦较其他

病原菌所致感染性心内膜炎为多。牛链球菌所致菌血症和(或)心内膜炎患者中,50%以上患者有胃肠道病变,多为结肠息肉和结肠癌。因此,一旦血培养回报为牛链球菌感染,应立即着手调查患者有无结肠疾患。

粪肠球菌株致病者,占链球菌性感染性心内膜炎的10%。过去曾认为肠球菌性感染性心内膜炎与育龄妇女生殖泌尿道感染,和患有前列腺疾病的老年男性尿路感染相关。目前,肠球菌性感染性心内膜炎在吸毒者、慢性肾病或医源性心内膜炎中较为常见。尿路、伤口或静脉通路肠球菌感染都是医院获得性感染性心内膜炎的病因。医源性菌血症患者的感染性心内膜炎发病率不到2%,但1/3的无原发感染灶的社区获得性肠球菌菌血症患者发生感染性心内膜炎。治疗粪肠球菌性感染性心内膜炎最大的困难可能是对抗生素耐药。

与草绿色链球菌和D组链球菌相比,致感染性心内膜炎的其他任何链球菌种或菌株均属罕见。

肺炎链球菌性急性细菌性心内膜炎,主要影响主动脉瓣,患者多无心脏瓣膜病,一旦主动脉瓣受累引起反流和心力衰竭,需早期行瓣膜置换术。但该病自应用抗生素以来并不常见。醉酒者,肺炎球菌菌血症性肺炎偶尔合并心内膜炎和脑膜炎,预后极差。

β-溶血性链球菌极少引起心内膜炎。有文献报道,31例β-溶血性链球菌性心内膜炎,其中1/3为糖尿病患者,3/4患者有明显的感染性心内膜炎并发症,半数患者需外科治疗。儿童患者中,A组链球菌性感染性心内膜炎可合并水痘。B组链球菌性心内膜炎亦罕见,常并发于妇科操作(包括人工流产)术后和静脉用药,多累及三尖瓣。

(二)葡萄球菌

金黄色葡萄球菌是急性细菌性心内膜炎的最主要致病菌。金黄色葡萄球菌性心内膜炎,常为医源性或源自静脉应用毒品。其死亡率较高(20%~40%),栓塞并发症发病率及瓣膜毁损率高,一旦瓣周受累则需外科干预。有一项系列的研究报道,其入院前患病中位时间为3d。金黄色葡萄球菌也是自行注射药物者相关感染性心内膜炎的主要致病菌,而且常引起人工瓣膜心内膜炎。

金黄色葡萄球菌性心内膜炎常与下列因素有关:糖尿病(一项研究报道为13%)、皮质类固醇治疗(11%)、肝硬化(5%)、恶性肿瘤(4%)和(或)慢性肾功能不全(4%)。在医源性病例中,细菌入侵的最常见来源是血管内置管的感染。

由于金黄色葡萄球菌为一侵入性、重要的病原体,其所致ABE患者,常发生皮肤、软组织、骨、关节、眼和(或)脑组织转移性感染。1/3以上的患者有中枢神经系统受累。仅一小部分(6%~15%)金黄色葡萄球菌菌血症患者发展为感染性心内膜炎,但该亚组常很难确定,这种情况下,TEE对诊断很有帮助。菌血症患者增加感染性心内膜炎患病概率的因素有:①社区获得性菌血症;②无感染原发灶;③转移性葡萄球菌感染。具备上述三个易患因素者的感染性心内膜炎患病率高达2/3。

表皮葡萄球菌是NVE的少见致病菌(<5%),它们常有一个温和的亚急性或慢性病程。但其并发症严重,包括体循环栓塞、心力衰竭、心肌脓肿和瓣膜毁损,且死亡率较高(36%)。与此相反,表皮葡萄球菌是人工瓣膜心内膜炎的常见致病菌(40%~50%),常为亚急性或急性病程。

路邓葡萄球菌是近来报道的一种凝血酶阴性葡萄球菌,与表皮葡萄球菌相比,更易感染自体心瓣膜,约为葡萄球菌性感染性心内膜炎的5%,由于特殊的毒力,常导致自体瓣膜毁损,需行人工瓣膜置换术治疗。

(三)革兰阴性细菌

虽然大多数寄居或感染人体的革兰阴性细菌群均能引起感染性心内膜炎,但在NVE的致病菌中仅占很小比例。3%的感染性心内膜炎由营养挑剔性革兰阴性杆菌引起,其中包括嗜血菌种、放线共生放线杆菌(Actinobacillus actinomycetemcomitans)、人类心杆菌(Cardiobacterium hominis)、啮蚀艾肯菌(*Eikenella corrodens*)和金格杆菌(Kingella Kingae),并被归于HACEK属病原体。临床表现包括2周至3个月的症状期(发热)、新出现的心脏杂音或原有杂音发生改变、脾大和栓塞。通常3~4d血培养出现阳性结果。该病预后较好,经药物治疗和外科手术(25%的患者需要手术)治疗,患者的存活率为87%。

嗜血杆菌属,是最常见的HACEK属病原菌。HACEK性感染性心内膜炎的临床特征是,

赘生物大和体循环栓塞(35%～60%)。HACEK性感染性心内膜炎病原菌属包括,副流感嗜血杆菌(62%)、嗜沫嗜血杆菌(21%)和副嗜沫嗜血杆菌(10%),流感嗜血杆菌致病者非常少见。

常见的需氧肠道革兰阴性杆菌很少引起感染性心内膜炎。尽管常与菌血症相关,但大肠杆菌和克雷伯杆菌致病者极其少见。这一特殊现象可能与其对心脏瓣膜和纤维蛋白的黏附性低、对补体介导的溶菌反应易感有关。此外,革兰阴性杆菌也是其早发(15%～20%)和迟发(10%)人工瓣膜心内膜炎的较常见致病菌,在自行注射药物者相关感染性心内膜炎中约占5%,假单胞菌种、沙雷菌种和肠杆菌科为优势菌群。耐药菌株如嗜麦芽寡养单胞(黄单胞)菌与自行注射药物者性感染性心内膜炎和留置导管相关,已被认为是医源性和人工瓣膜感染性心内膜炎的致病源之一。此外,沙门菌属、布氏杆菌属、不动杆菌属和其他一些革兰阴性杆菌致感染性心内膜炎病例已有报道。布氏杆菌性感染性心内膜炎,在地中海盆地是众所周知的。

厌氧菌极少引起感染性心内膜炎,在感染性心内膜炎病例中不足1%。其原因可能是血液/心内膜表面氧张力较高。

淋球菌性感染性心内膜炎表现为急性病程,右心常受累,自青霉素应用以来已不常见。

(四)酵母菌和双态性真菌

绝大多数酵母菌和其他真菌性感染性心内膜炎的致病菌是念珠菌属和曲霉菌属。念珠菌属常引起自行注射药物者或胃肠外营养患者NVE,而曲霉菌属常感染人工瓣膜。近年对非吸毒者自体瓣膜真菌性感染性心内膜炎的认识有所增多(见表81-5)。

(五)其他病原体

其他引起IE的少见病原体见表81-6。

Q热(coxiella burnetii,伯纳特柯克斯体)是一种伴有明显肝大的慢性发热疾病,心瓣膜亦可受累(7%)。绝大多数Q热性感染性心内膜炎病例见于欧洲、加拿大和澳大利亚。典型表现包括持续数月至数年的间歇热(91%)和充血性心力衰竭(77%),绝大多数患者有心瓣膜受累(97%)。其诊断有赖于血清学和心肌组织检出病原体。近3%的感染性心内膜炎由巴尔通体属感染所致。疑诊巴尔通体感染者(无家可归者:5d热巴通体;与猫相关者:汉氏巴尔通体;)应做多聚酶链式反应(PCR)基因检测或抗体检测,此二者检出病原体的敏感度优于血培养。

表81-6　IE的一些不常见或罕见致病病因

细菌	真菌
蜡状芽孢杆菌	头状芽裂殖菌
伊丽莎白巴尔通体	耳霉属
汉氏巴尔通体	新月弯孢菌
重白喉棒杆菌	白色念球菌
杰氏棒杆菌	尖孢镰刀菌
假白喉棒杆菌	荚膜组织胞浆菌
猪红斑丹毒丝菌	费希尔曲霉
B型嗜血性流感杆菌	烂木瓶霉
乳酸杆菌	波氏足肿菌
军团菌	多育赛多孢
人型支原体	尖端赛多孢
龋齿罗氏菌	嗜热真菌
念珠状链杆菌	白吉得毛孢子菌

衣原体性感染性心内膜炎很少见,已有数例报道发生在养鸟者中。其病原诊断需要有特殊培养技术、血清学研究或对赘生物行免疫荧光抗体检测。单核增生性李斯特杆菌性NVE或人工瓣膜心内膜炎的病例的报道已超过50例,死亡率高达37%。偶尔可见其他非常见微生物种属感染心瓣膜的报道,其中包括人型支原体、军团菌和非结核分枝杆菌。

(六)血培养阴性感染性心内膜炎

血培养阴性感染性心内膜炎,指的是反复血液培养阴性的活动性感染性心内膜炎。包括PCR在内的新的诊断技术,使得非体外培养型病原体,得以在赘生物和体循环栓子中得以检出,加深了人们对血培养阴性感染性心内膜炎的认识。该综合征偶见于抗生素前时代,通常在长病程的亚急性病例中发生。如今,绝大多数(并非全部)血培养阴性感染性心内膜炎,是因抗生素已足抑制菌血症,但未能彻底杀灭赘生物中病原体所致。大多数病例在停用抗生素数日后病原体在血液中复现。

血培养持续阴性仅在感染性心内膜炎中占很小比例。伯纳特柯克斯体和巴尔通体是目前血培

养阴性感染性心内膜炎最常见的病原体。念珠菌或其他酵母菌感染引起的 NVE 或人工瓣膜心内膜炎中，约 1/5 血培养阴性，烟曲霉菌等霉菌感染所致感染性心内膜炎中血培养阴性者占 4/5。肠源性脂肪代谢障碍症（惠普尔病），也是血培养阴性感染性心内膜炎的少见病因之一，近年病例报道有增多趋势。最近 Tropherma whippelii 菌培养成功使血清学检验病原体有望成功。

血培养阴性感染性心内膜炎发病率各家报道差异很大。大的多中心研究报道，占感染性心内膜炎的 10%～15%，在小规模研究中约为 5%。部分病例对经验性抗生素治疗效佳支持临床诊断，但明确病原学诊断，尚须在感染性栓子，或对外科手术或活检取得的赘生物中检测到病原体。当临床患者疑诊血培养阴性感染性心内膜炎时，需做的考虑见表 81-7。

表 81-7　血培养阴性感染性心内膜炎需要考虑的事项

需要考虑的事项
已用抗生素治疗（如在家采取口服）
生长缓慢病因有机体（如营养变种的链球菌或 hacek 物种，或分枝杆菌）
营养挑剔有机体[或特殊程序所需的营养补充媒体变种链球菌、考克斯体属（Q 热）、沙眼衣原体、支原体、巴尔通体、水中军团菌]
绝对厌氧菌（需厌氧培养）
曲霉菌或其他（很少从血液样本中获得，可从组织或动脉栓塞清除术的标本中获得）
其他非可培养的有机体（如丙立克、巴尔通体菌、Whipple's 杆菌；可从外科取得组织的聚合酶链反应诊断）
发热不是由感染性心内膜炎引起（如风湿热、结核病、布氏杆菌病、肿瘤）
非细菌性血栓性心内膜炎或衰弱所致的心内膜炎（寻找潜在疾病，例如癌症或肺结核）
Libman-Sacks 心内膜炎[一种变异的非细菌性血栓性心内膜炎与抗磷脂抗体综合征和（或）系统性红斑狼疮并发]

五、发病机制和病理学

与非细菌性血栓性心内膜炎（NBTE）和亚急性感染性心内膜炎有关的发病机制的一般概念如图 81-2 所示。

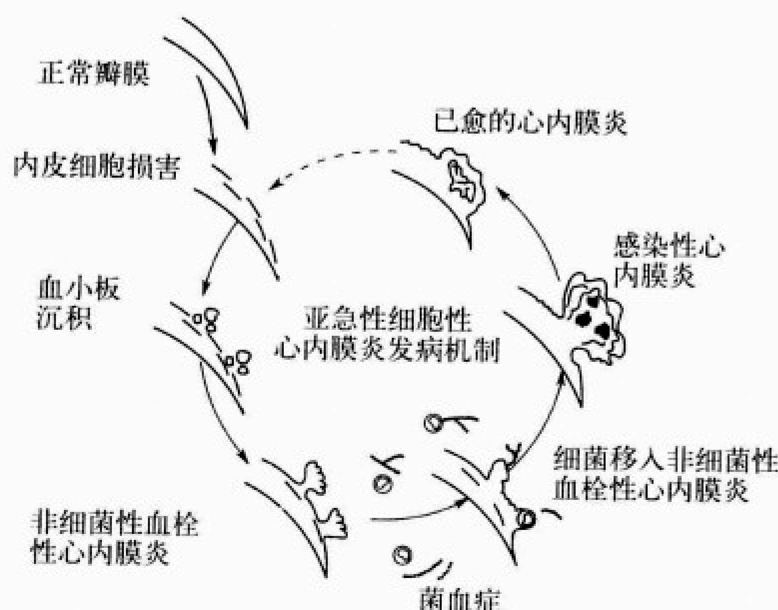


图 81-2　非细菌性血栓性心内膜炎（NBTE）和亚急性细菌性心内膜炎（SBE）发病机制中的主要事件

（一）非感染性心内膜炎

引起无菌性血栓性心瓣膜病变的原因多种多样。先天性、风湿性、肉芽肿性疾病或感染性心内膜炎损害心脏瓣膜后，常常发生少量血小板聚集。心内膜损伤后，心内膜下结缔组织（胶原）暴露，从而活化血小板使之发生黏附、聚集。显微镜下血小板栓子可能产生无害性栓塞，也可缓慢沉积血小板和纤维蛋白，形成非细菌性血栓性心内膜炎赘生物。这一病理过程，可在导管损伤内膜的动物实验中复制。在人体，心内导管可引起相同的病变。动物实验和人的非细菌性血栓性心内膜炎均证实，血循环的细菌可在赘生物部位定居、复制。

消耗性心内膜炎的赘生物常呈恶性进展，也可能合并其他，如结核、贫血等慢性消耗性疾病。

系统性红斑狼疮和（或）抗磷脂抗体阳性患者，有时出现无菌性赘生物（Libman-sacks 心内膜炎，见第 84 章）。其赘生物典型特点是体积较小、无菌，常固定在二尖瓣瓣叶心室面。

非细菌性血栓性心内膜炎的赘生物为白色或褐色易碎样物，常沿瓣膜关闭线分布（图 81-3，插

图99）。其体积差异大，可很小亦可很大、过度增生的赘生物，栓塞心肌、脾、肾、脑、肠系膜或四肢供血动脉，引起感染的发生率也随赘生物体积增大而增加。新鲜的赘生物易发生脱位和栓塞。组织学上，非细菌性血栓性心内膜炎赘生物是由纤维蛋白交织降解的血小板构成的，无特殊形态的嗜酸性细胞团块，其内可有少量白细胞。

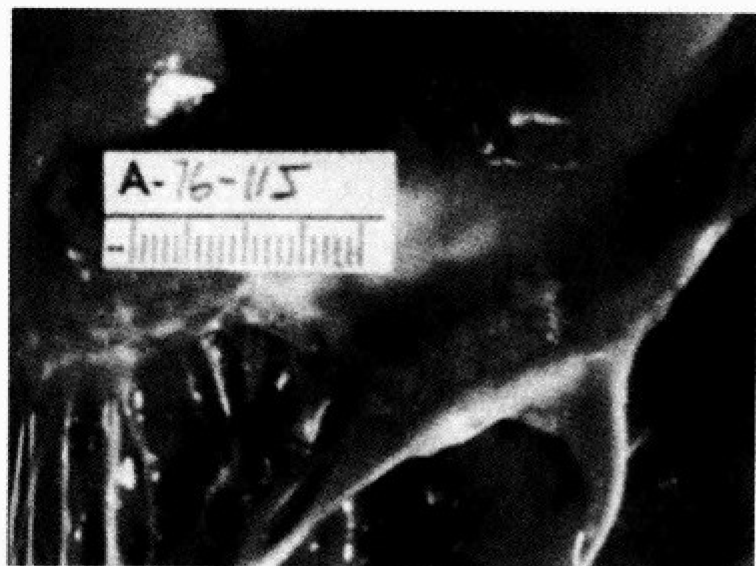


图81-3(插图99)　癌症播散恶病质患者，尸检所见到的典型的非细菌性血栓性心内膜炎赘生物

(二)感染性心内膜炎的发病机制

微生物附着于心内膜，能抵抗局部宿主的免疫防御而持续存在，并得以繁殖是感染性心内膜炎发生的必须条件。亚急性感染性心内膜炎常发生于不正常的心瓣膜，血循环中的细菌即可寄居在已聚集的血小板或已经形成的非细菌性血栓性心内膜炎赘生物中。目前，还不清楚急性细菌性心内膜炎是由细菌寄居于显微镜下无菌性赘生物内引起，还是细菌直接侵入心内膜所引起。

血循环中的微生物，黏附于受损心内膜表面已经沉着的纤维蛋白血小板(NBTE)上，是感染性心内膜炎发病至关重要的第一步。致病因素暴露在各种表面成分和受体，使某些微生物选择性的得以优先黏附于其上。已证实草绿色链球菌所产生的葡聚糖是感染性心内膜炎的重要黏附因子。其他微生物因子包括纤维联结素结合蛋白、肠球菌聚集和联结物质和Fim A，一种表面相关的链球菌和肠球菌蛋白。以后者作为抗原所产生的抗体，在动物实验中，能预防此两种细菌在瓣膜上的黏附，以及心内膜炎的发病。肠球菌和链球菌相关感染性心内膜炎患者中，约80%有可检出FimA，提示相应的保护性疫苗接种，对感染性心内膜炎有预防意义。许多，但不是所有的，感染性心内膜炎致病菌也有组织纤维连接蛋白。大鼠心内膜炎的实验中观察到，凝血酶阳性葡萄球菌生产的凝聚因子，可附着在纤维蛋白原上，从而与血小板-纤维蛋白栓子黏附致病。凝血酶阴性葡萄球菌分泌的细胞外黏液，则容易和人工瓣膜黏附，从而使细菌附着、定居。

实验性感染性心内膜炎也发现，金黄色葡萄球菌对血小板的黏附作用也是重要的致病因素(korzeniowski和Sande，1999)。乙酰水杨酸可降低体外实验中金黄色葡萄球菌引起的血小板聚集，以及细菌与纤维蛋白的黏附(不论有或无血小板时)，在体外实验中可减小赘生物体积、减少栓塞事件发生(korzeniowski和Sande，1999)。金黄色葡萄球菌、肠球菌与受损心瓣膜黏附后，还产生组织因子和凝血活酶、激活凝血瀑布反应，从而形成凝血酶。所形成的赘生物也为其他细菌提供了一个有屏障的生长环境。但凝血酶可减少血小板分泌一种有抗微生物作用的阳离子蛋白，即凝血酶诱导的阳离子杀菌蛋白(Thrombin-induced platelet microbicidal protein，tPMP)。耐tPMP的金黄色葡萄球菌株易引起感染性心内膜炎，而过量分泌α毒素(溶解血小板、释放tPMP)的菌株，产生较轻的感染性心内膜炎。

无法局部黏附或逃避宿主免疫防御的细菌很快死亡，而能附着并存活者则迅速繁殖直至进入其静止期。赘生物为细菌菌落的生长提供了一个理想的基质，细菌居于其内，可持续不断地从血循环中汲取养分。细菌是血栓形成的强刺激因素，在纤维蛋白暴露的情况下，可刺激白细胞产生凝血活酶。新的纤维蛋白沉积并在菌落周边形成纤维蛋白层，从而使赘生物体积不断增大。整个病理过程中所产生的炎性细胞因子和白细胞，同时也参与引起局部和全身的临床表现。

赘生物的发生率和发生部位，与不同类型心内膜炎自身特点及治疗情况有关，详见表81-8所示。感染性心内膜炎的相对风险与休息时作用于瓣膜上的平均血压成比例，后者的水平又取决于各患者瓣膜的情况。因此，左侧心瓣膜受累较右

侧心瓣膜受累者多见，自行注射药物者（IDU）人群感染性心内膜炎是一个明显的例外。目前，尚无单一的机制能合理解释自行注射药物者中右侧心内膜炎增加这一趋势。

表 81-8 SBE、ABE 和 IDU 相关心内膜炎不同解剖部位赘生物大致发生率

部位	SBE(%)	ABE(%)	IDU 相关心内膜炎(%)
左侧心瓣膜	85	65	40
主动脉瓣	15～26	18～25	15～20
二尖瓣	38～45	30～35	15～20
主动脉瓣和二尖瓣	23～30	15～20	13～20
右侧心瓣膜	5	20	50～70
三尖瓣	1～5	15	45～65
肺动脉瓣	1	很少	2
三尖瓣和肺动脉瓣	很少	很少	3
左侧和右侧部位	很少	5～10	5～10
其他部位(导管未闭、室间隔缺损、缩窄、喷射损害)	10	5	5

资料来源：参见参考文献 54,69-74,95,131,179,246,250

赘生物通常位于解剖异常的下游。Rodbard 的观点是，赘生物择优出现于在血流从高压源（如左心室）经狭窄的口（如狭窄的主动脉瓣）流入低压池（如主动脉）的部位。其例子如二尖瓣反流、室间隔缺损和主动脉缩窄。实验上，Rodbard 还在实验上观察到，由于文丘里效应和湍流作用，气雾中的细菌，在流经缩窄管进入低压区时，能立刻沉积于刚过缩窄管的低压区的管壁上。这些实验观察，也与感染性心内膜炎病例活检中所见的赘生物的真实部位相一致（图 81-4）。赘生物也可在冲击病灶处发生。冲击病灶是那些内皮变粗糙和反应性纤维化之处，这些地方的内皮，受到瓣膜反流的迅速而强力的血流冲击。有二尖瓣反流的患者，感染性赘生物偶见于左房壁的马氏斑，即是冲击病灶的例子（图 81-4）。

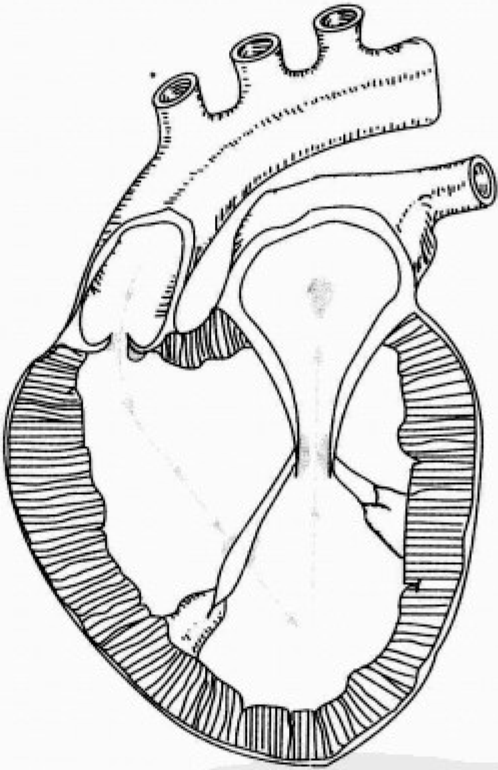


图 81-4 主动脉瓣及二尖瓣反流时心内膜炎发生的位置

左侧的箭头显示高速反流血流通过关闭不全的主动脉瓣口进入低压区（舒张期左心室）。赘生物出现在主动脉瓣的左心室侧。反流可在二尖瓣前叶的腱索上造成冲击病变。右侧的箭头显示反流从收缩期高压的左心室侧进入左心房，赘生物出现在二尖瓣的左心房侧。反流通过二尖瓣冲击左心房壁造成损害处（马氏斑）也可出现赘生物

感染性心内膜炎的赘生物在大小及形态上有很大差异，可从很小（<1mm）的疣样结节到大的（几厘米）菜花状息肉样团块，并可造成功能性二尖瓣狭窄（图 81-5，插图 100）。除了真菌性赘生物常较细菌性赘生物大外，病因学上致病体的不同，并不能可靠预测赘生物的大小。它们的颜色亦可有很大不同，从白色、棕褐色到灰绿色。组织学上，微生物集落可见镶嵌于纤维蛋白和血小板的基质中。赘生物的特征是内含白细胞很少（集落外围的纤维蛋白层阻止了白细胞的进入），见图 81-6。

与亚急性感染性心内膜炎相比较，急性感染



图 81-5(插图 100) 二尖瓣前叶穿孔伴发的细菌性心内膜炎的典型赘生物

注意瓣膜显示原有的慢性风湿性疾病，可见增厚、变形及腱索挛缩

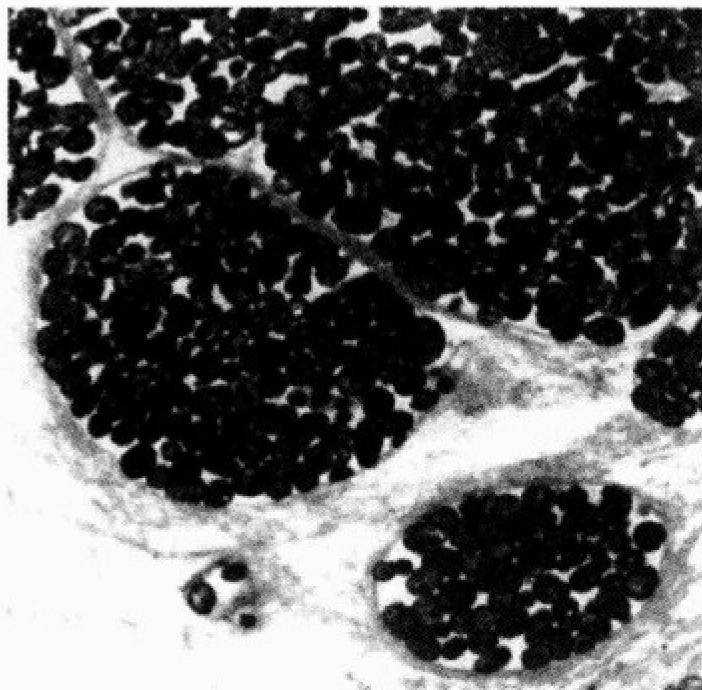


图 81-6 实验性链球菌心内膜炎赘生物的电镜图片(×7 800)

注意大量的球菌菌落、纤维保护层，无白细胞。所有这些因素都可以妨碍抗菌治疗的效力

性心内膜炎更多出现脓肿。脓肿的发生通常是通过感染直接扩散入心脏的纤维性构架、瓣周的结缔组织支撑环。感染还可以进一步扩散入邻近的心肌并破入心包。血源性种植，偶可导致其他位置的心肌脓肿。

多数死亡的人工瓣膜心内膜炎患者，存在脓肿沿缝线环的扩大，而造成人工瓣部分裂开。因心脏传导系统位于附近，故传导异常也较常见。

(三)免疫反应

感染性赘生物，可刺激人类的免疫系统，产生非特异性抗体，可导致γ球蛋白单克隆增加、类风湿因子阳性、偶可出现梅毒血清试验的假阳性。25%～50%的亚急性感染性心内膜炎患者出现类风湿因子，并可存在6周以上，它可作为一项有用的诊断线索；疾病治愈后它也随之转阴。在60%～100%的感染性心内膜炎患者中，可检测到抗心内膜及抗细胞膜的抗体，以亚急性感染性心内膜炎尤为常见。

致亚急性感染性心内膜炎的共生致病体特异抗体，在感染前可能低滴度存在，活动感染期滴度增加，治疗后下降。

约30%的患者，在感染性心内膜炎病程早期，溶血补体水平低，而后升高，治疗后恢复正常。其中免疫复合物肾小球肾炎的患者的水平最低。

82%～97%的急性感染性心内膜炎或亚急性感染性心内膜炎患者，已检测到循环免疫复合物。其较高的浓度，与心外表现、病程长及低补体血症相关。感染性心内膜炎相关的肾小球肾炎受免疫复合物调节。可能但未证实的是关节炎、腱鞘炎及可能的心包炎、欧氏结节、罗特斑，代表涉及免疫复合物的炎症反应。磷壁酸抗体常于金黄色葡萄球菌感染性心内膜炎患者的血清中发现，但尚未证实有诊断意义。

六、临床表现

感染性心内膜炎的临床及实验室表现，可依照系统性感染的证据、血管内病变的证据、感染所致免疫反应的证据而进行分组(表 81-9)。

(一)病史

亚急性感染性心内膜炎症状的发生是隐匿的，且有很大的变异。发热、畏寒、寒战和夜间盗汗提示系统性感染。典型的是全身倦怠(厌食、疲劳、虚弱)。体重减轻、头痛及骨骼肌肉症状(如肌痛、关节痛、背痛)均常见。系列症状常被描述成流感样。诊断可能被延误至症状持续4～8周，并恶化。当出现心衰或动脉栓塞(如局灶性神经功能缺损；胸部、侧腹或左上腹痛；血尿；肢体缺血)的症状及体征时，提示病变的血管内进展。

在急性感染性心内膜炎，病程加速，症状也常

表 81-9　心内膜炎主要临床表现一览表

临床表现	病史	体格检查	实验室检查
系统性感染	发热、寒战、肌僵、出汗、周身不适、虚弱、昏睡、谵妄、头痛、厌食、体重减低、背痛、关节疼痛 进入途径：口咽、皮肤、尿路、药物滥用、医源性菌血症	发热、颜面苍白、消瘦、虚弱、脾大	贫血、白细胞增多（变异性大）、血沉增快、血培养阳性、脑脊液异常
血管内病变	呼吸困难、胸痛、局部无力、卒中、腹痛、肢冷和肢痛	心脏杂音、心力衰竭体征、瘀点（皮肤、眼、黏膜）、Roth 斑、Osler结节、Janeway 病变、甲下线形出血、卒中、真菌性动脉瘤、腹腔脏器或四肢缺血或梗死	尿血、胸部 X 线片、超声心动图、血管造影、肝脾扫描、肺扫描、脑扫描、CT、组织学检查、栓子培养
免疫学反应	关节疼痛、肌痛、腱鞘炎	关节炎、尿毒症体征、血管现象、杵状指(趾)	蛋白尿、血尿、尿沉渣、尿毒症、酸中毒、γ球蛋白多克隆增高、类风湿因子、补体降低、血清免疫复合物、抗葡萄球菌磷酸抗体

资料来源：参见参考文献 6～8，43，53，54，131

加重，伴随消耗热、寒战及虚脱导致患者在几日内需要入院治疗。

无论是亚急性或急性感染性心内膜炎，心衰均可作为突发的机械性并发症的后果，突然发生或加重，如可见于瓣膜穿孔、腱索或主动脉窦破裂、或大的赘生物造成的功能性狭窄。反之，心衰的隐匿发生及加重，可见于瓣膜及相关结构的进行性损害，也可由心肌炎，冠状动脉栓塞造成的心肌梗死引起。

（二）体格检查

对进行性感染性心内膜炎特有的体检发现的准确识别，能实现感染性心内膜炎的床旁诊断（见第 12 章）。

心内膜炎患者可表现为急性或者慢性病容。间断的畏寒、寒战和盗汗，多是系统性感染的证据。多数患者有衰弱及近期体重减轻，贫血较常见。一些长期亚急性感染性心内膜炎患者的皮肤，显示出像尿毒症的菜色。

1. 血管征象　感染性心内膜炎患者，可发现很多惊人的体征，来源自血管异常。

（1）瘀斑：瘀斑在亚急性及急性感染性心内膜炎均常见，但罕见于非细菌性血栓性心内膜炎。多为皮肤或黏膜小血管的微栓塞所致。它们虽常发生在结膜囊、硬腭、耳后、胸部，但躯干和肢体的任何部位均可能受累。一些瘀斑中心可有中央苍白。

（2）线状出血：指甲下但未及甲缘的线状出血，很像小的木材碎片，可见于 20％的感染性心内膜炎患者。可能是指甲下线状毛细血管的微栓塞所致。因为线状出血可见于 5％～8％没有感染性心内膜炎的住院患者，所以它们单独的诊断价值有限。

（3）欧氏结节：欧氏结节是肢体皮肤上疼痛觉和触痛的红斑结节，常发生于手指腹面，见于 10％～20％的亚急性感染性心内膜炎及不足 10％的急性感染性心内膜炎患者（见图 12-15）。这些豌豆大红斑的中心是苍白的，但没有坏死。它们似乎是远端小动脉的感染性栓子在局部造成的炎症所致，有时可从中发现致病体。

（4）无痛性红斑（Janeway lesion）：Janeway lesion 是 5mm 以下、平整、不规则、无触痛的红色斑点，见于少数亚急性及急性感染性心内膜炎患者的手掌及足底。不像瘀斑，它们不是出血性的，压之褪色。

（5）眼的病灶：结膜瘀斑是眼睑外翻时，非常容易发现的小的鲜红色出血（见第 12 章）。它们

并非心内膜炎所特有，有时在心脏手术后合并败血症时也出现(图 81-7，插图 101)。然而，在无名原因发热及有心脏杂音的患者发现结膜出血，应高度怀疑感染性心内膜炎。

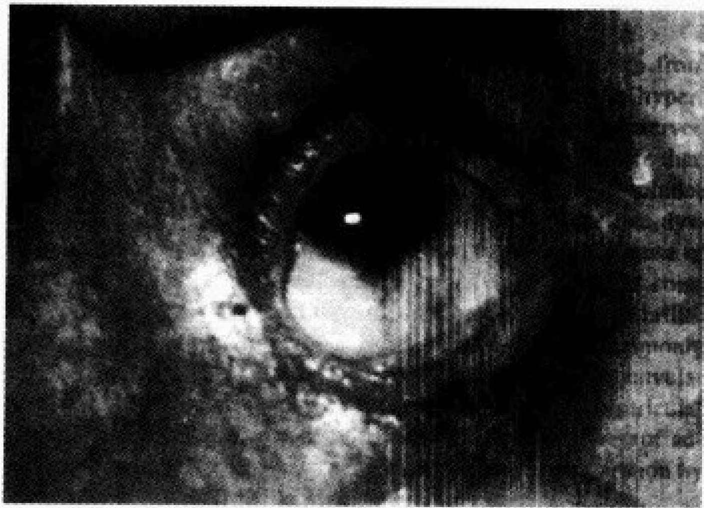


图 81-7(插图 101) 嗜血链球菌所致亚急性细菌性心内膜炎患者的典型结膜瘀斑

视网膜出血可见于10%～25%的亚急性及急性感染性心内膜炎患者。它们的外形差异很大(见第 12 章)。罗特点代表视网膜小血管微小梗死造成的囊体及相关出血。罗特点不是感染灶也非感染性心内膜炎特异。

感染性心内膜炎患者的视野缺损，可能由脑动脉或视网膜动脉栓塞或视神经炎、眼炎所致。念珠菌性感染性心内膜炎和(或)念珠菌菌血症还可发生眼内炎。典型的视网膜损害为圆形、白色、棉絮样渗出病变。

2. 杵状指(趾) 亚急性感染性心内膜炎患者，杵状指(趾)在以往很常见，由于及早诊疗，目前临床上不到5%(见图 12-19A)。杵状指(趾)通常在亚急性感染性心内膜炎根治后得以缓解，其病理机制尚不清楚。

3. 栓塞体征 肢体动脉搏动减弱或消失提示栓塞性赘生物堵塞动脉。脑动脉栓塞可引起一过性神经系统体征，或进展至完全性卒中。脾、肾或肠动脉栓塞可引起腹痛和腹肌紧张，类似肠梗阻和腹膜炎表现。栓塞性冠状动脉闭塞可致心肌梗死、心力衰竭甚至致死，有时在尸检时才被意外发现。上述并发症见图 81-8～81-12。

4. 脾大 感染性心内膜炎患者，脾大较常见，急性感染性心内膜炎患者的 1/4 和 1/2 的亚急性感染性心内膜炎患者可有脾大。患者脾脏通

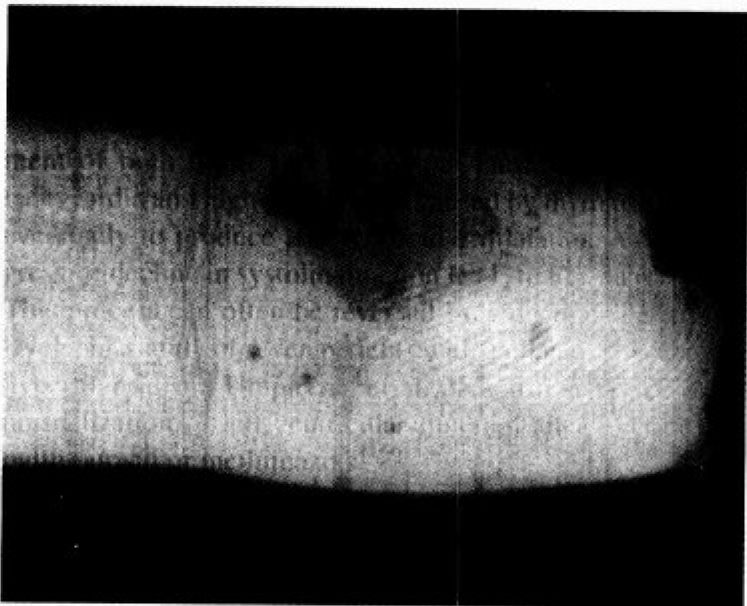


图 81-8 急性金黄色葡萄球菌心内膜炎患者四肢的缺血性、出血性和脓疱性病变



图 81-9 以急腹症为表现感染性心内膜炎患者的节段性肠缺血和肠坏死

常较软、腹肌轻度紧张，新近发生的栓塞性梗死，脾区常有触痛。核素扫描可区分脾栓塞和脓肿。

5. 心脏检查 感染性心内膜炎患者发热或有充血型心力衰竭时，常表现脉搏增快。传导系统异常多提示可能已形成传导系统附近的脓肿。主动脉瓣反流可能引起陷落脉(见第 12 章和第 66 章)。

绝大多数患者，在感染性心内膜炎的某一期间，可出现一种或多种心脏杂音。原因可能为原有心脏病、感染或二者同时存在。尽管这些体征为非特异性，典型的发热、贫血和新出现的心脏杂

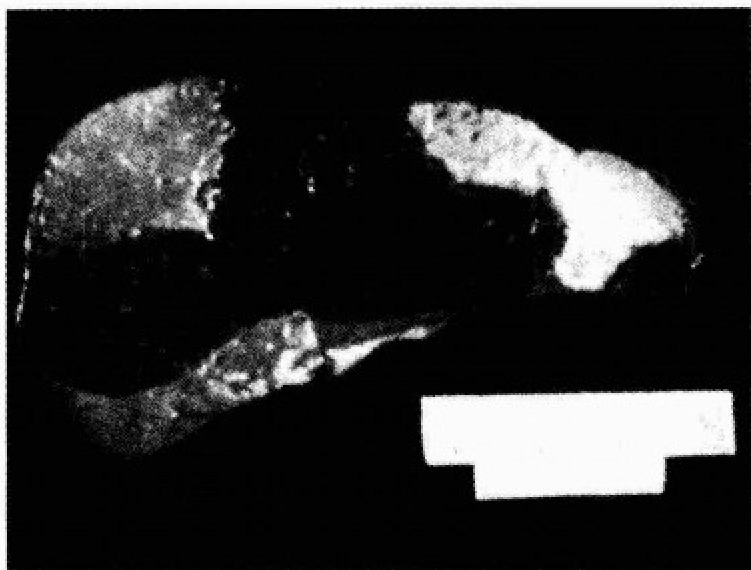


图 81-10　脾梗死

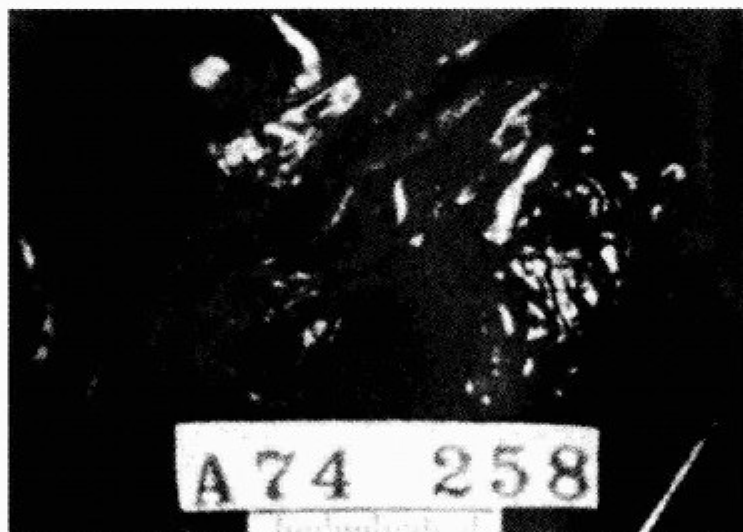


图 81-11　冠状动脉内感染性栓子

音三联征，对当今感染性心内膜炎的诊断仍有提示意义。

新出现的杂音或原杂音有变化是重要的诊断依据，与亚急性感染性心内膜炎相比，它对急性感染性心内膜炎的诊断更为重要。感染性心内膜炎所致的心脏结构损害，可导致二尖瓣、主动脉瓣或三尖瓣反流（MR、AR 或 TR）。发热性疾患时发生的主动脉瓣反流性舒张期杂音，对感染性心内膜炎的提示意义，要比发热、贫血和高心排血量，三种非特异性相关体征的意义更大。

同样，人工瓣膜患者发热，出现新的反流性杂音，应立即考虑有无人工瓣膜心内膜炎。

三尖瓣反流可能无杂音。累及三尖瓣的感染性心内膜炎患者中，有典型收缩期杂音者仅占1/3。

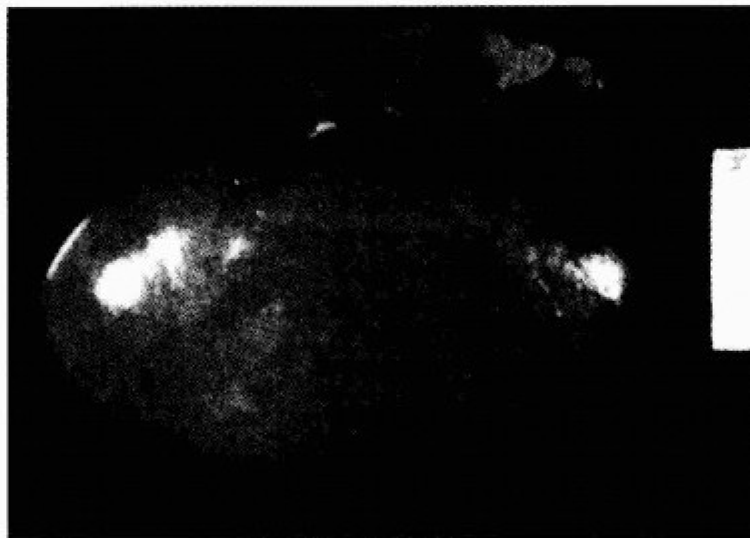


图 81-12　一亚急性细菌性心内膜炎患者的肾脏

显示有两处异常：①栓塞所致的典型的缺血性梗死；②免疫复合物性肾小球肾炎所致的肿胀和瘀斑（蚤噬肾）

七、并　发　症

（一）心力衰竭

心力衰竭是感染性心内膜炎最重要的并发症，对患者的预后有非常重要的影响。一项 1 951 例病例分析显示，亚急性感染性心内膜炎合并心力衰竭患者，病死率为 85%，无心力衰竭者为 37%。早先的报道中，有 55%感染性心内膜炎患者合并心力衰竭。如今，由于有更为早期和有效的、包括外科手术的治疗，合并心力衰竭者已不常见。

瓣叶穿孔、破坏及腱索断裂引起左心室功能衰竭突然加重，是立即瓣膜置换的适应证。此外，乏氏窦破裂也会引起难治性心衰（右乏氏窦破入右心房、右心室或左乏氏窦破入肺动脉）。大的赘生物偶尔会堵塞瓣口，引起功能性狭窄（如真菌性人工瓣膜心内膜炎时）。

（二）栓塞

在感染性心内膜炎病程中，亚急性感染性心内膜炎患者发生动脉栓塞者为 12%～40%，而急性感染性心内膜炎患者为 40%～60%，且尸检证实，许多栓塞患者生前未被发现。Pelletier and Petersdorf 报道 125 例感染性心内膜炎患者中，50%有主要动脉栓塞，影响脑（25 例）、肺（17 例）、冠状动脉、脾脏和四肢（各 8 例）、肠（4 例）或眼（3 例）。抗磷脂抗体是发生栓塞的重要危险因素。

抗生素治疗前的栓塞，和尽管已用抗生素治疗，赘生物仍不断增大，是发生新的栓塞的危险因素。

（三）传导异常

近端传导系统（房室结、希氏束-浦肯野纤维系统、近段束支），位于靠近室间隔顶部和瓣环（尤其是主动脉）。4%～16%的感染性心内膜炎患者存在传导异常，且在主动脉瓣感染时更为常见。一、二、三度房室阻滞的发生率分别为45%、15%和20%，单独束支传导阻滞发病率为15%。新出现的不稳定、变化的传导阻滞，说明感染性心内膜炎病变扩展，接近或进入房室结或希氏束，提示可能存在瓣环脓肿、预后差，也是TEE检查的强指征，需考虑外科手术干预。瓣周脓肿患者，出院后死亡率高，包括假性动脉瘤和瘘管在内的并发症发生率也很高。

（四）神经系统并发症

感染性心内膜炎病程中，神经系统受累常见，有很重要的临床意义。一些系列报道中，感染性心内膜炎患者死亡的病因中，神经系统并发症接近甚至超过心力衰竭。29%～50%的感染性心内膜炎患者有明显的神经系统异常，高达2/3的栓塞相关事件，累及中枢神经系统。10%～15%感染性心内膜炎患者，以神经系统表现为主诉就诊。综合征范围广泛，包括中毒性意识障碍状态、精神紊乱症状和大、小卒中（图81-13，插图107）、脑膜脑炎、脑神经及外周神经病表现（见第99章）。

脑血管并发症中，近4/5为脑梗死，1/5为脑出血。发生于病程早期的卒中，更常见于二尖瓣受累的感染性心内膜炎，赘生物长度对卒中发病有预测作用。脑梗死多因动脉栓塞引起，绝大多数发生在脑底动脉环外侧大脑中动脉。脑出血可能为栓塞并发症，亦或由真菌性动脉瘤引起。

脑膜反应性脑炎见于7%～15%的患者，在葡萄球菌性急性感染性心内膜炎中尤为常见。细菌性脑膜炎，可能因脑脊液包含多形核中性粒细胞（PMNs），且蛋白含量增加而被误诊；仅少数患者的脑脊液培养阳性（葡萄球菌性急性感染性心内膜炎患者，脑脊液培养阳型率不过20%）。然而，通常，感染性心内膜炎患者的脑脊液葡萄糖水平正常，且多数情况下培养结果为阴性。这些异常表现决定着感染性心内膜炎的治疗。

脑炎及相关的脑膜脑炎，可发生于脑血管内

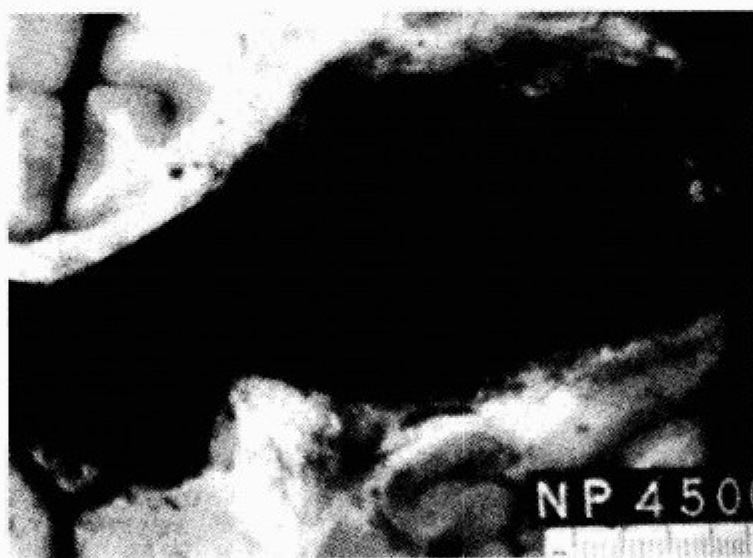


图81-13（插图107） 小的、外周真菌性动脉瘤破裂引起大量脑出血并脑室扩张

数周前细菌学检验证实患者为表皮葡萄球菌心内膜炎。尸检血、心瓣膜和动脉瘤培养均为阴性

小的感染性栓塞灶周围的脑组织。CT和MRI下可见多发性脑炎病灶，甚至在包括无中枢神经系统表现患者中亦可见到（图81-14）。急性感染性心内膜炎患者中，这一炎性反应，可最终发展形成脑脓肿，经抗生素治疗后方能消退。亚急性感染性心内膜炎患者极少见脑脓肿。某些肺炎球菌性心内膜炎患者，可发生细菌性脑膜炎。

（五）真菌性动脉瘤

感染性心内膜炎患者，真菌性动脉瘤发生率为3%～15%，如发生瘤体增大和破裂，常产生严重后果（见图81-13）。包括Valsalva窦在内的主动脉近段（25%）、腹主动脉（24%）四肢动脉（22%）和脑动脉（11%）最常受累。颅内动脉瘤常为多发性。

真菌性动脉瘤是因对细菌的炎症性反应损伤动脉壁所致。微栓内细菌经营养血管输送、或大的感染栓子与动脉内膜直接接触，使细菌感染动脉壁。动脉壁并不足以为细菌生长持续提供支持，即便不予治疗，微生物也常自动死亡。但由于动脉搏动压力，以及持续存在的炎症反应和扩张性血管重构，即使已无微生物存在，真菌性动脉瘤仍会继续扩大（见图81-9）。

（六）持续发热

低致病性微生物感染者，体温多在应用抗生素2～3d得以控制，90%以上的患者，2周内发热消退。持续发热超过14d者，应考虑是否有心肌

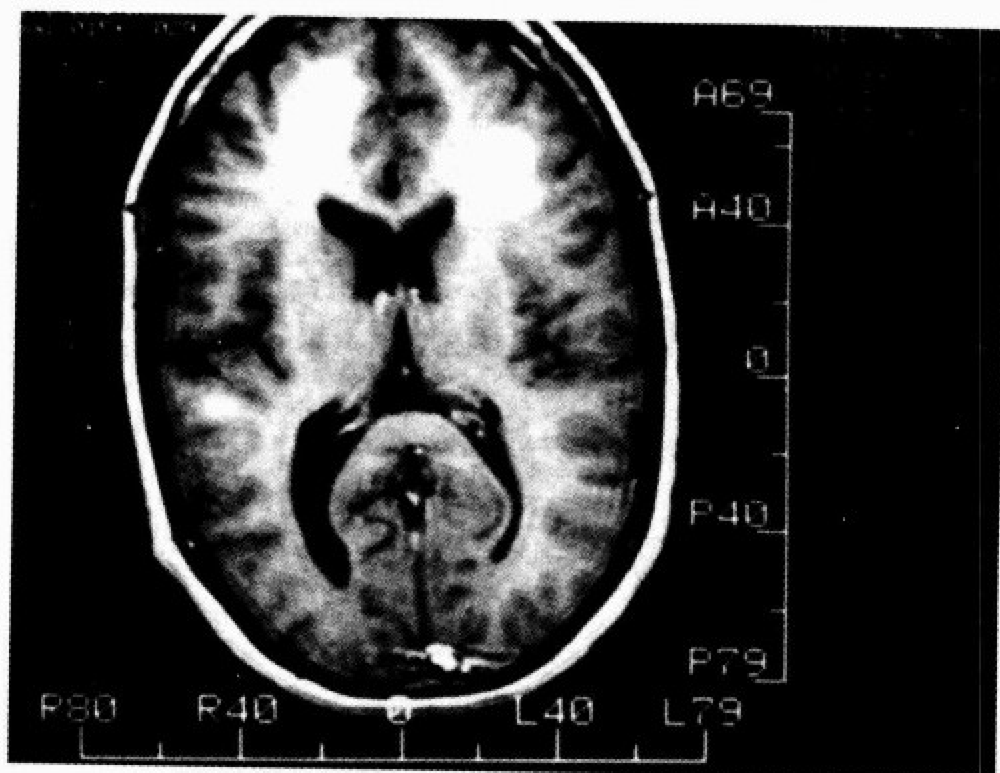


图 81-14 一例急性左侧金黄色葡萄球菌心内膜炎患者的头颅磁共振图像
提示有多发的局灶性脑炎。患者并无局灶性中枢神经系统定位体征，经用抗生素治疗后痊愈(图像由 Duke 大学放射科提供并许可)

脓肿、转移灶或医源性感染、肺栓塞或药物过敏。

八、鉴别诊断

感染性心内膜炎临床表现多种多样，且缺乏特异性，鉴别诊断的疾病谱非常广泛，许多情况可能需要考虑，本文仅能对主要者进行鉴别。

急性感染性心内膜炎与其他菌血症，以及金黄色葡萄球菌、奈瑟菌、肺炎球菌和革兰阴性杆菌等侵入性细菌所致发热疾患临床特点相似。因此，常须与以下疾病鉴别：败血症、卒中、疟疾、急性胰腺炎、血管炎和弥散性血管内凝血。

任何一个不明原因发热的患者，在诊疗过程中必须考虑是否有亚急性感染性心内膜炎。

诊断标准：明确感染性心内膜炎的诊断会非常困难，临床上疑诊的远远多于确立诊断者。临床症状和体征变化极大，且和其他疾病表现一致，原发病灶不能直观可见。有鉴于此，感染性心内膜炎诊断标准的发展、危重评估和修正，也代表着临床的重要进步。这些诊断标准使用主要和次要标准，类似于诊断急性风湿热的 Jones 标准(见第 65 章)。被推荐的诊断方案中，Duke 标准及其修订版的有效性已被明确证实，也最为临床学者所接受。Duke 标准，诊断的特异性和阴性预测值非常好，分别为 99% 和 92%。但其敏感性较低，用于指导疑诊病例早期的紧急诊疗决策并不合适。

Duke 标准的修订版，在保证诊断特异性的前提下，特别注意并改善了敏感性低的问题。其版本之一增加了两条次要标准(新出现的心力衰竭和一般情况恶化)。Duke 大学的另一版本，见表 81-10 和表 81-11。这些 Duke 的修订标准，公认金黄色葡萄球菌血症和 Q 热血清学实验为主要标准之一，均强调了 TEE 的重要性。

表 81-10 感染性心内膜炎诊断标准

主要标准(特别定义见表 81-11)
微生物学证据(血液或组织)
心内膜受累证据
次要标准(特别定义见表 81-11)
临床易患因素
发热
免疫学表现
微生物学发现
明确感染性心内膜炎:2 条主要标准,1 条主要标准加 3 条次要标准,或 5 条次要标准
可能感染性心内膜炎:1 条主要标准和 1 条次要标准,或 3 条次要标准

表 81-11 感染性心内膜炎诊断标准的定义

主要标准:微生物学
两次独立血培养分离物,出现典型致病体:草绿色链球菌,牛链球菌,HACEK 族细菌,金葡菌,或在没有基本目标的时候,出现社区获得性肠球菌血症
或在感染性心内膜炎恢复中,出现某种微生物的持续血培养阳性
或 Q 热立克次体单次血培养阳性,或 1 期 Q 热立克次体 IgG 抗体滴度＞1:800
主要标准:心内膜受累
新出现的瓣膜反流(原有不明显的杂音程度增加或改变)
阳性超声心动图发现提示感染性心内膜炎(对人工瓣膜心内膜炎来说需要 TEE 结果)
1. 位于心内膜受损处(如瓣膜或支撑结构,反流束通路上,或移植材料的部位)出现孤立强回声摆动的心内团块,或
2. 瓣周脓肿,或
3. 人工瓣新的裂开
次要标准:存在易损心脏状态或静脉注射毒品
高危条件:既往感染性心内膜炎,主动脉瓣疾病,风湿性心脏病,人工瓣膜,主动脉缩窄,复杂发绀性先心病
中危条件:二尖瓣脱垂伴反流或瓣叶增厚,孤立的二尖瓣狭窄,三尖瓣疾病,肺动脉瓣狭窄,肥厚型心肌病
低危或无危条件:继发孔房缺,缺血性心脏病,既往冠脉旁路移植术,二尖瓣脱垂但瓣膜纤细,无反流
次要标准:发热
体温高于 38℃(高于 100.4 °F)
次要标准:血管现象
主要动脉栓塞,脓毒性肺梗死,真菌瘤,颅内出血,结膜出血,无痛性红斑
除外瘀点及甲下出血
次要标准:免疫学现象
肾小球肾炎,欧氏结节,罗特点,类风湿因子
次要标准:微生物学发现
阳性血培养,但达不到主要诊断标准
或与感染性心内膜炎相符病原体活动感染的血清学证据
但不包括凝血酶阴性葡萄球菌,或罕见引起感染性心内膜炎的致病体的一次分离物

九、实验室研究

(一)常规实验室检查

亚急性感染性心内膜炎病程中,常发生低增生型贫血。贫血程度以低至中度最常见,血涂片为正常色素、正常红细胞型。急性感染性心内膜炎发生贫血较少,多因溶血所致。人工瓣膜相关的轻度溶血可能会考虑存在与人工瓣膜心内膜炎的解释相混淆。

白细胞增多,并非诊断亚急性感染性心内膜炎的可靠临床表现。其特征为轻度多形核白细胞增多,但白细胞计数可正常。急性感染性心内膜炎者,白细胞比例升高,中性粒细胞增多常显示有中毒颗粒。急性感染性心内膜炎时,行棕黄层涂片革兰染色时,偶可见到中性粒细胞内有葡萄球菌。1/3的亚急性感染性心内膜炎病例,外周血涂片中可能见异常的组织细胞。

90%的感染性心内膜炎患者,红细胞沉降速率(ESR)增快,即使经有效治疗后,仍持续增快3～6个月。C反应蛋白水平通常(96%)增高,但经有效治疗后常迅速下降。已有报道,感染性心内膜炎患者可发生冷球蛋白血症。50%的患者,尿液分析可有显微镜下血尿和(或)轻度蛋白尿。即便在没有肾脏并发症的时候。红细胞管型及大量蛋白尿是免疫复合物肾小球肾炎的特征性表现,且常与血清总补体的降低有关。肉眼血尿提示肾梗死。

(二)血清学试验

非特异性血清学异常常见。特征性表现是γ球蛋白的多克隆增加。症状持续6周以上的亚急性感染性心内膜炎患者,50%以上类风湿因子阳性,但在急性感染性心内膜炎患者却很少阳性。偶有梅毒血清学试验的假阳性。

对于非常难培养的Q热立克次体及巴通体所致感染性心内膜炎的诊断,特异性血清学试验是非常重要的。在这些病例中,单次阳性血清学(Q热立克次体1期IgG抗体滴度＞1∶800或巴通体的微免疫荧光或PCR试验阳性)或单次血培养阳性,或可增加为主要诊断标准。

(三)血培养

典型病原体分离物,或发现持续性菌血症是感染性心内膜炎的最重要诊断试验。对没有确诊,而有发热及心脏杂音的所有患者,均应进行血培养。对症状及体征符合感染性心内膜炎的患者,在尚无其他明确诊断之前,也应行血培养。

亚急性感染性心内膜炎患者的菌血症常为持续的。静脉血致病体的数目常为1～200个/ml。在未治疗患者,3次独立血样的培养应足以作出诊断。在一项血培养阳性感染性心内膜炎的研究中,93%的患者入院当日的血培养结果为阳性。在其他一些研究的报道却较低(62%～68%)。如果近期用过抗生素,则需在较长的一段时期内,获取多次的血样进行培养。

对怀疑亚急性感染性心内膜炎的患者,较为实用的做法是在第1日分别采3次静脉血,每次16～20ml,第1次和最后1次静脉穿刺的时间至少要相隔1h以上。每份标本的一半进入有氧的肉汤培养基中孵育,而另一半进入无氧培养基孵育。这些培养基应该支持在合成培养基上不易生长的、营养要求变异的细菌的生长,理想的还应包括可去除抗生素的树脂。一旦培养呈现阳性,应做革兰染色及再培养。如果所有3份样本(6瓶)到第2或第3天呈阴性,但诊断仍考虑感染性心内膜炎,应再抽2次静脉血进行培养。如果以前用过抗生素,可在几周内再多采几次血以识别菌血症的晚期复发。

对急性感染性心内膜炎患者,采取3次静脉血样进行培养并立即开始经验性抗生素治疗。95%以上的金黄色葡萄球菌感染性心内膜炎患者,血培养通常在24h内即呈阳性。

因表皮葡萄球菌及白喉杆菌可引起的感染性心内膜炎,在静脉穿刺时应特别注意避免这些皮肤普通致病体的污染。如果所有培养均为阳性,感染性心内膜炎的可能性很大,但3份血样中若只有1份生长出这些致病体,应该除外污染的可能。

若血培养阴性,但仍考虑感染性心内膜炎可能,孵育应延长至3周,并在5d、2周及3周的时候做革兰染色,即便未见显著的致病体生长。HACEK族菌,需要吡哆醛的草绿色链球菌,一些真菌,巴通体,以及一些其他致病体可能需要较标准的培养3～5d更长的时间。希望将来新的血清学及PCR技术能在血培养阴性者中帮助确立诊断。在一项近期涉及51例发热的静脉注射毒品者的研究中,与血培养相比,PCR的敏感性及特

异性达到87%，所有8例感染性心内膜炎患者PCR试验均呈阳性。

(四)心电图

心电图检查应在开始和以后定期重复进行。新的传导异常或心律失常的发生，提示感染扩展至心肌的可能。因此，即使出现无症状的P-R间期延长，也可能有重要的预示：如预后加重及可能需要外科手术。心电图也能发现冠脉栓塞造成的心肌梗死。如果疾病的进展成为重要的关注，或传导及心律出现改变时，可以进行持续心电监测。

(五)超声心动图

经胸超声心动图(TTE)及经食管超声心动图(TEE)，在感染性心内膜炎的诊断、预后和治疗的评估中均有重要作用。阳性发现以及正确的解读，构成了重要的诊断标准(见表81-10和表81-11)，尤其在血培养阳性的情况下，可以确诊。TTE结合彩色多普勒血流成像技术(见第15章)，对于赘生物的有无、位置、性质，瓣膜穿孔及其他异常、脓肿、心包炎和心功能的状态等可以提供重要信息(图81-15，A～D)。TTE识别赘生物的敏感性为50%～75%。用TEE，敏感性能达到95%以上(见第15章)。TEE识别脓肿及瓣膜穿孔的敏感性更高，在评估尤其是二尖瓣的人工瓣膜心内膜炎时更好。

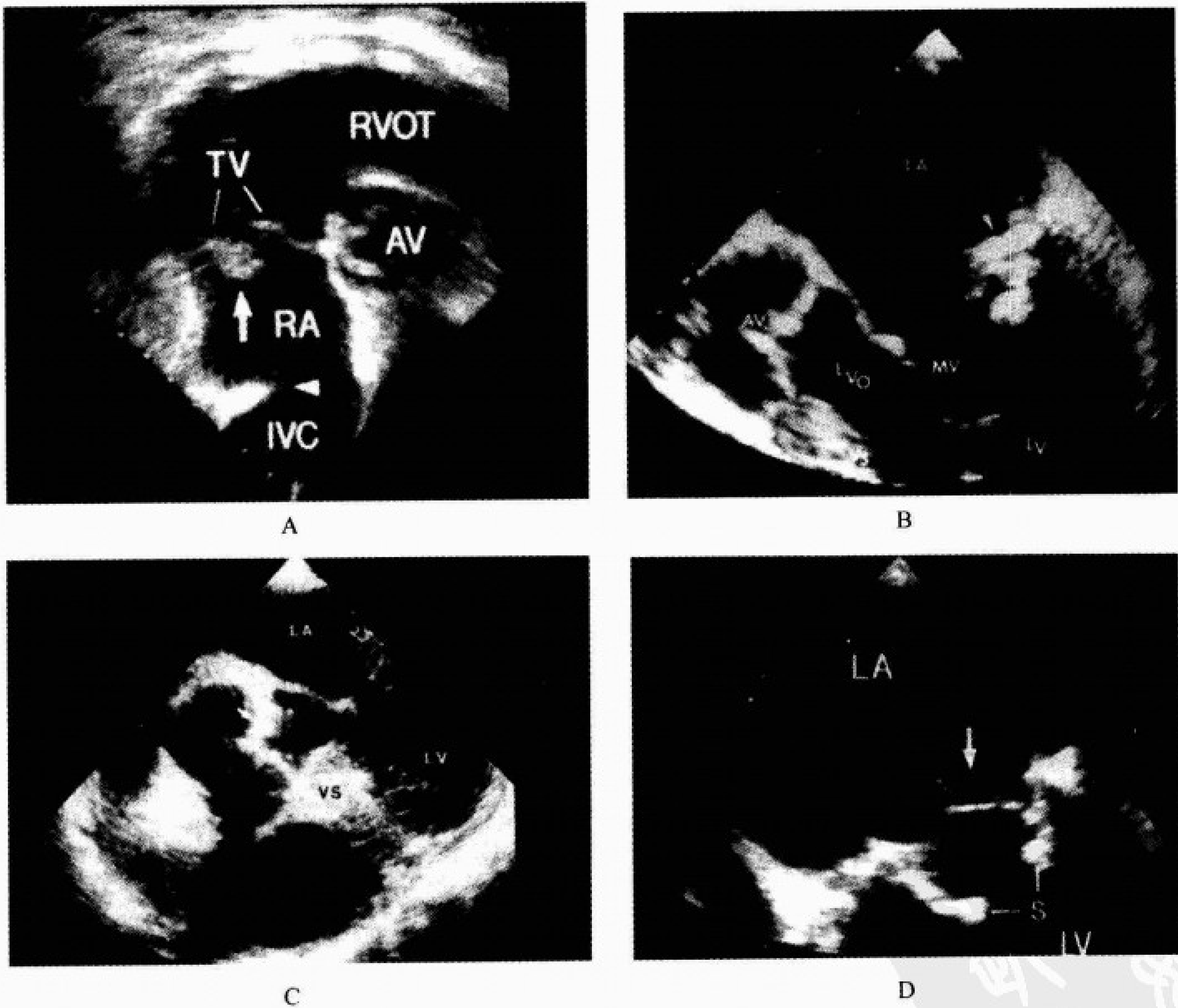


图81-15 四例感染性心内膜炎患者超声心动图检查显示位于不同位置的赘生物

A. 经食管超声心动图(TEE)检查显示三尖瓣(TV)上一个大的赘生物(箭头)。IVC. 下腔静脉；RA. 右心房；AV. 主动脉瓣；RVOT. 右心室流出道。B. 大的赘生物(箭头)侵犯二尖瓣后叶的心房及心室面。LA. 左心房；MV. 二尖瓣前叶；LVO. 左心室流出道；AV. 主动脉瓣。C. 一急性金黄色链球菌心内膜炎患者TEE检查显示二尖瓣(开放的箭头)及主动脉瓣(箭头)上均有赘生物。LA. 左心房；LV. 左心室；VS. 室间隔。D. TEE检查显示人工生物瓣叶上的赘生物(箭头)。LA. 左心房；LV. 左心室；S. 人工瓣架

目前的原则是对自体瓣膜及感染性心内膜炎可能性相对较低(＜4%)的患者,用TTE进行初步评估。对于可能性较高(4%～60%)的感染性心内膜炎患者,开始就使用TEE,成本-效益比及效率更高。对于评价感染性心内膜炎患者的心肌脓肿和瓣周瘘的扩展,TEE更为优越。彩色多普勒技术能用来确定因瓣膜穿孔、瘘及假性动脉瘤造成的血流异常的类型。与单独的危险因子评估相比,对于导管相关的金黄色葡萄球菌菌血症,TEE能更好地确定抗生素治疗时间(2或4周)。

超声心动图也有某些限制性。对于感染性心内膜炎诊断可能性低的患者,它的成本效益较低。当诊断可能性增大时,阴性检查(尤TEE)确有阴性预测价值,但绝对不能排除感染性心内膜炎的诊断。识别赘生物的敏感性,右心(约为70%)低于左心(＞90%)。对人工瓣的检查虽然敏感性减低,但其发现仍有帮助。偶见超声心动图对赘生物的假阳性报告。当存在瓣膜的黏液性退行性变,或其他原有的瓣膜局灶性病变,以及拟行外科手术时,尤其要想到假阳性的可能。

系列超声心动图检查可以用来指导,在治疗过程中的决策,以及是否和何时需要手术。发现脓肿、瓣膜穿孔、腱索断裂或主动脉窦瘤破裂,可能提示需要手术干预。成功的抗病原体治疗,可以达到赘生物消失、减小或原样(不变),因此,系列超声心动图检查不应用来判断是否治愈。但赘生物的进行性增大,提示可能是治疗的失败,是外科干预的相对指征。在一组金黄色葡萄球菌感染性心内膜炎的研究中,TTE也发现赘生物而发生栓塞或死亡的危险性(68%)明显高于仅用TEE发现赘生物者(16% $P<0.01$)。统计分析得出的结论是,大的赘生物(＞10mm)增加栓塞的危险(2.8,$P<0.01$),而非死亡的风险。总之,超声心动图对感染性心内膜炎预后的预测价值尚不确定。

(六)其他影像学检查

X线胸片的最重要作用是提供充血性心衰的证据。对于发热的静脉注射毒品者,放射线检查出现小的片状肺浸润灶,提示右心感染性心内膜炎脓毒栓塞的可能。瓣膜钙化提示有感染性心内膜炎的易发基础。主动脉的增宽有可能为真菌瘤所致。透视能显示人工瓣的异常运动,并提示可能的裂隙。

CT(见第28章)及MRI(见第21章)检查,可用来评价局部神经病灶及主动脉增宽。造影检查可显示脑及其他部位的真菌瘤。MRI现已成为一种无创性的诊断备选工具。

(七)心导管及血管造影

对抗感染治疗反应良好,且无并发症的感染性心内膜炎患者,心导管检查并非必须。当需要手术干预时,常需心导管及血管造影检查以提供更多的信息(见第17章)。对于40岁以上的成人患者,应行冠脉造影检查,以便在换瓣的同时必要时做旁路移植手术。对于瓣膜和其他心脏病理血流动力学及血管造影检查,能提供超声心动图以外的附加信息。偶尔能发现未考虑到的诊断。生理学的测量,包括心排血量、右心及左心的压力、瓣膜反流的程度可以帮助确定是否及何时进行手术。在早些时候的研究中,心导管检查提高了感染性心内膜炎的临床认识。随着无创影像技术准确性的增加,在年轻感染性心内膜炎患者中,导管检查对冠脉外适应证的作用在不断减小。

(八)核素显像

动物研究发现,通过对沉积在生长的心内膜病变上的放射性核素标记的血小板的扫描,已可以对实验性赘生物进行定位。在一些感染性心内膜炎患者,^{67}Ga扫描显示,它在心脏的摄取增多。注射^{111}I标记的白细胞后的放射性核素成像研究,已被用来识别心内脓肿。应用抗粒细胞抗体所做的免疫SPECT技术,也以被用来诊断感染性心内膜炎。然而,和超声心动图相比,放射性核素技术还没有足够的敏感性、特异性,以及更多的价值,使之成为识别赘生物的一个常规技术。在选择性病例中,应用^{111}I标记白细胞的放射性核素成像技术,可以用来识别真菌瘤及心外感染灶。肝脾成像可显示脾梗死,从而证实栓塞。

十、治　疗

(一)总则

感染性心内膜炎治疗的目标是尽早消除致病体,以便在需要外科治疗时能有合适的时机,以及有效地治疗并发症。治疗必须持续足够长的时间,确保今后不再复发。然而,对那些容易治愈型的感染性心内膜炎,应避免不必要的长时间、昂贵及可能带来毒性的住院治疗。许多患者可在2或4周

内治愈,而一些病人则需要6周或更长的时间。

由于对人的临床试验的缺乏(涉及伦理学及统计学问题),使得预防性治疗的指导原则有限。关于哪种治疗目标、抗生素、剂量及用药时间的问题均未得到圆满回答。动物实验研究已帮助我们更多地了解感染性心内膜炎的成因、作用模式、应用抗生素进行可能的预防,以及修订我们的预防策略。

(二)微生物学实验

对甲型链球菌引起的感染性心内膜炎,无非是要积极查明,因为这些病原体对低浓度的青霉素仍然敏感。对多数其他细菌来说,应该确定相关抗生素的最低抑制浓度(MIC)。许多病原体对中甚至高浓度的青霉素有耐药性。许多菌株已有耐药力(在获取的抗生素水平上,虽受到抑制但并不能杀死)。既然没有确切证据显示耐药力决定治疗的结果,那么,在多数病例,就没有必要测量最小杀菌浓度(MBC)。

血清杀菌滴度(SBT或Schlichter试验),常被用来监测感染性心内膜炎的治疗。抗生素治疗过程中,抽取患者的血清,将感染病原体置于装有患者血清的试管中,来获得能抑制及杀死致病体的最大稀释度。依据临床经验,在每天的间隔中,所需的SBT应为1∶8或更高。对于链球菌感染性心内膜炎,SBT常为1∶128到1∶1 024。然而,在技术上,SBT难以操作及标准化,现在多数专家已逐渐少用了。在治疗少见的致病体或治疗似乎失败等少数情形下,SBT还是可以提供一些信息。

治疗感染性心内膜炎时,常采用一些能导致广泛的抗生素血清浓度波动的给药方案,且它们常常有效。是否维持血清浓度的连续治疗的给药法比间断治疗更好,尚不得而知。

(三)抗生素的选择

任何时候只要有可能,都应选用杀菌型抗生素治疗感染性心内膜炎。已有抑菌型药物治疗成功的病例,但结果并不可靠。总之,杀菌是需要的,因为宿主的防御机制在赘生物内是不足的:细菌菌落周围的纤维蛋白保护层,容许相对较少的吞噬细胞进入(见图81-6)。因此,在没有吞噬细胞帮助消除有耐药性的,和处于休眠期的亚菌群的情况下,为了可靠的治疗效果,抗生素治疗必须彻底根除致病体。因此,在治疗少见的致病体时,要到达最好的抗菌效果,有时需要抑菌型抗生素和其他药物联合应用。

对于由革兰阳性菌引起的常见的细菌性心内膜炎,根据大量的文献报道,一些特定的治疗方案可推荐使用。部分治疗方案见表81-12。

表81-12　感染性心内膜炎治疗方案

致病体	治疗方案:剂量及给药途径	时间(周)	评价
青霉素敏感的链球菌:MIC≤0.1μg/ml(α溶血性)草绿色链球菌,牛链球菌,肺炎链球菌,A型及C型化脓链球菌 B型无乳链球菌	1. 青霉素[3]400万U每6h 1次单独静脉用药4周或	4	适用于住院患者,门诊病人治疗不方便
	2. 青霉素[3]400万U每6h 1次静脉给药合用庆大霉素2周	4	
	3. 头孢曲松2g,1/d静脉或肌注单独用药或	4	适于对青霉素过敏,但对头孢菌素不过敏者,或选择性用于门诊病人
	4. 头孢曲松2g,1/d静脉或肌注或合用庆大霉素1mg/kg,2/d或		适于对青霉素及头孢菌素过敏者
	5. 万古霉素[1][2]15mg/kg每12h 1次静脉给药4周		
对青霉素部分耐药的链球菌MIC>0.1<1.0μg/ml 部分(α溶血性)草绿色链球菌,部分肺炎链球菌	1. 青霉素400万U每4h 1次静脉用药,合用庆大霉素1mg/kg每12h 1次静脉或肌注给药(仅前2周)[1]或	4(2)	用于选择性门诊病人,头孢曲松2g,1/d静脉给药可用来取代青霉素,若头孢曲松MIC≤4μg/ml;外加庆大霉素2mg/kg,1/d
	2. 万古霉素15mg/kg每12h 1次静脉给药[2]	4	适于青霉素过敏者

（续 表）

致病体	治疗方案：剂量及给药途径	时间（周）	评价
青霉素耐药的链球菌：MIC≥1.0μg/ml，粪肠球菌，屎肠球菌，肠球菌 某些链球菌	1. 青霉素[3] 1 800 万～3 000万 U 每日静脉持续给药，或分次给药，合用庆大霉素 1mg/kg 每 8h 1 次静脉或肌注给药或	4～6	需做药敏试验；如果菌株产生β-内酰胺酶，则不用含青霉素或氨苄西林的治疗方案
	2. 氨苄西林素 12g/d 静脉持续给药，或分次给药，合用庆大霉素 1mg/kg 每 8h 1 次静脉给药或	4～6	对于症状不足 3 个月的多数病例，推荐 4 周治疗方案；否则 6 周方案
	3. 万古霉素[ab] 15mg/kg 每 12h 1 次静脉给药，合用庆大霉素 1mg/kg 每 8h 1 次静脉给药[(1)(2)]	4～6	适于青霉素过敏者；对多数病例 4 周方案足够，应监测血浆药物浓度
葡萄球菌（无人工材料者）	甲氧西林敏感的葡萄球菌： 1. 萘夫西林 2g iV 每 4h 1 次，4～6 周或	4～6	若非患者明确对青霉素及头孢菌素高敏，推荐用含β-内酰胺类抗生素而非万古霉素；对于严重播散的葡萄球菌感染，早期应用联合抗生素治疗有优势，因此，可在这些治疗方案的最初 3～5d 合用庆大霉素 1mg/kg 每 8h 1 次 iV
	2. 萘夫西林 2g iV 每 4h 1 次，4～6 周，外加庆大霉素 1mg/kg 每 8h1 次，iV 3～5d	4～6	
	3. 万古霉素 15mg/kg 每 12h 1 次静脉给药 4～6 周[(1)(2)]	4～6	
右侧无合并症的三尖瓣心内膜炎	萘夫西林 2g iV 每 4h 1 次，外加庆大霉素 1mg/kg 2/d 或 3mg/kg 4/d	2	
	甲氧西林耐药的葡萄球菌：万古霉素 15mg/kg iV 每 12h[(2)] 1 次	4～6	
葡萄球菌（有人工瓣膜或其他人工材料者）	甲氧西林敏感的葡萄球菌：萘夫西林 2g iV 每 4h 1 次，外加庆大霉素[(1)] 1mg/kg 每 8h 1 次，iV，外加利福平 600mg 口服 4/d	≥6	因药物的高敏性，头孢唑林或万古霉素可在必要时代替萘夫西林
	甲氧西林耐药的葡萄球菌：万古霉素 15mg/kg iV 每 12h 1 次，外加庆大霉素 1mg/kg 每 8h 1 次，iV 或 im，外加利福平 300mg 口服每 8h[(1)(2)] 1 次	≥6	
HACEK 族细菌：嗜血杆菌属，放线共生放线杆菌，人心杆菌，啮蚀艾菌属，金格菌	1. 头孢曲松 2g，1/d 静脉或肌注[(1)]	4	其他第三代头孢菌素可用来替代，采用合适的剂量调整
	2. 氨苄西林 12g/d 静脉持续给药，或分次给药，合用庆大霉素 1mg/kg 每 12h 1 次静脉或肌注给药[a]	4	门诊病人治疗不方便
铜绿假单胞杆菌 其他革兰阴性杆菌	广谱青霉素或第三代头孢菌素，或伊米配能合用氨基糖苷类抗生素	4～6	推荐联合用药：最终抗生素方案的选择应在获得敏感性试验后制定

（续 表）

致病体	治疗方案:剂量及给药途径	时间(周)	评价
奈瑟菌属	1. 青霉素[3]200万U每6h静脉用药或	3～4	致病菌常对青霉素高敏，但应测试菌株是否产生β-内酰胺酶；在无并发症者，多数患者3周治疗应足够
	2. 头孢曲松1g,1/d静脉或肌注	3～4	

(1)所有含庆大霉素和万古霉素的治疗方案需要监测可能的毒性；通常需要监测血清药物浓度

(2)万古霉素日用量不超过2g/d

(3)氨苄西林2g/d可静脉持续给药或分次给药(2g iV每4h 1次)

抗生素的耐药性正越来越多地威胁着传统治疗方案。大多数草绿色链球菌，以前是对青霉素完全敏感的，现在对其耐药性不断增加。1996年，13％的血培养分离株显示为高耐药性(MIC＞4mg/ml)，42％为中度耐药(MIC 0.25～2.0mg/ml)。对于耐药菌株的治疗，应采用联合用药，如β-内酰胺类抗生素加氨基糖苷类或万古霉素加氨基糖苷类抗生素。对于肠球菌感染性心内膜炎，需要杀菌型抗生素联合用药。β-内酰胺类抗生素加氨基糖苷类联合用药，已成功治疗肠球菌感染性心内膜炎多年，但不断增加的耐药性(犹对万古霉素)带来了新的问题。最耐药的菌属是屎肠球菌，它表现为对万古霉素的高耐药性，它对β-内酰胺类抗生素和伊米配能(钛能)也有内在耐药性。这些菌株所致感染性心内膜炎的最佳治疗方案尚不知道。动物实验表明，对耐甲氧西林抗药性金黄色葡萄球菌(MRSA)的心内膜炎，林耐唑里(Linezolid)(一种新的恶唑烷酮类抗生素)和万古霉素显示出同等效力。

已有一些抗生素联合用药成功的尝试，包括大剂量氨苄西林加泰能加或减一个喹诺酮类抗生素，氨苄西林加泰能加万古霉素，氨苄西林加喹诺酮类抗生素，喹奴普丁/达福普丁加多西环素加利福平。因为敏感性和杀菌及抑菌反应在分离株中有很大差异，在选择药物时，可能需要获得针对各种药物独自的，以及联合用药的实验室时间——杀菌试验的帮助。建议病人应看感染性疾病科。

表皮葡萄球菌所致的人工瓣膜心内膜炎，单独使用抗生素很难根治。表皮葡萄球菌常对半合成青霉素、头孢菌素以及其他抗生素耐药。根据药敏试验，联合万古霉素、利福平和氨基糖苷类抗生素的治疗方案最有可能成功。在治疗过程中可能会发生利福平耐药。

金黄色葡萄球菌引起的右心的心内膜炎，是吸毒者中常见但较难治疗的问题。最近的一项随机临床试验显示，一个联合应用庆大霉素和氯唑西林(邻氯青霉素)的2周短期治疗方案比较成功。

由较少见致病菌所致的感染性心内膜炎，治疗方案的选择必须建立在有限的文献经验、微生物学实验和个体差异的基础上。总之，治疗方案中应包含有β-内酰胺类抗生素，常采用2个或更多抗生素的联合用药。罕见类型感染性心内膜炎的可能有用的治疗方案，因数量太少，不足以在此处细述。Q热的消除非常困难，通常需要瓣膜的置换。多西环素联合羟基氯喹治疗18个月以上，显示较联合氟喹诺酮类的复发率低。

(四)经验治疗

当病因学的致病体不清楚时，经验治疗取决于患者是急性还是亚急性疾病。急性感染性心内膜炎患者，需要包括对金黄色葡萄球菌、很多链球菌属以及革兰阴性杆菌在内的广谱抗菌治疗。亚急性感染性心内膜炎患者，则需要一个针对包括粪肠球菌和多数链球菌在内的治疗方案。为达到这些要求，可采用以下建议。

• 对于急性感染性心内膜炎患者：萘夫西林2g iV每4h 1次，加氨苄西林2g iV每4h 1次，加庆大霉素1.5mg/kg每8h 1次iV。如可能是耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(如院内感染病例)，在获得抗生素敏感性结果前，用万古霉素1.0g iV每12h 1次来代替萘夫西林。

• 对于亚急性感染性心内膜炎患者：氨苄西林2.0g iV每4h 1次，加庆大霉素1.5mg/kg iV

每 8h 1 次。

对于瓣膜术 1 年内发生的人工瓣膜心内膜炎血培养阴性者，治疗用药可包括万古霉素和庆大霉素。对于术后 1 年以上出现的人工瓣膜心内膜炎，可加用头孢曲松或头孢噻肟来对抗 HACEK 族致病菌。

在致病菌明确及获得药敏结果后，应调整治疗方案。在少数病例，当经验治疗的使用是作为治疗试验来证实诊断时，治疗应在没有中断或无必要变动的情况下至少持续 2 周。

（五）治疗持续的时间

在普通类型感染性心内膜炎大量经验的基础上，得到治疗时间的推荐方案（见表 81-12）。金黄色葡萄球菌感染性心内膜炎的治疗反应可有变异，一些患者（如年轻的静脉注射毒品者）恢复迅速，可在 2 周内治愈。相反，另一些患者可发热达 10～14d，并有脓肿或感染播散的心外表现。虽然对多数金黄色葡萄球菌感染性心内膜炎患者 4 周的治疗已足够，但有些患者却需 6 周或更长的时间才能治愈。对于粪球菌感染性心内膜炎，4 周时间通常够了。对有二尖瓣感染及症状 3 个月以上的患者，复发率较高，这些患者的治疗应该连续 6 周。当合适的治疗时间不确定时，应取相对较长的治疗时间，以保证安全。

（六）门诊病人的治疗

虽然开始时通常需住院治疗，如果患者已经退热、血培养阴性、没有外科指征，治疗也可以在门诊就诊的基础上完成。在这些病例，注射治疗可在家或合适的门诊诊所完成。院外监管下的注射治疗，应该完全可以达到微生物学的治愈，并带来明显的益处，既方便又减少花费。在选择可能的院外注射治疗候选患者时，对可能出现的晚期并发症带来的危险（如脑栓塞或突然的心衰）及好处，应予平衡考虑。

（七）外科手术的作用

对于合并心衰或不能控制感染的复杂感染性心内膜炎患者，心脏外科手术与药物治疗相结合，降低了患者的死亡率。因为血流动力学的恶化或瓣周瘘的加重，可导致围手术期死亡率的明显增加，以及远期不良预后，瓣膜置换的合适时机，应掌握在它们出现之前。约 1/3 的感染性心内膜炎患者，病程中出现手术干预的指征。正确的选择患者，及掌握合适的手术时机，都是至关重要的。

外科手术的主要适应证是：对药物治疗没有反应的中或重度心力衰竭、瓣膜梗阻、瓣环周围或心肌脓肿、人工瓣裂隙、虽采用合适的抗生素仍有持续性菌血症存在，以及真菌感染。在大多数病例，即使有活动性感染，也应立即进行手术。

外科手术的相对适应证是：反复栓塞、葡萄球菌及革兰阴性杆菌感染（尤其在有人工瓣时）、治疗后仍有持续性发热、治疗过程中赘生物增大。近期的一项超声研究提示，当患者有 15mm 以上活动度大的赘生物时，无论患者瓣叶毁损的程度如何、是否合并心衰及对抗生素治疗是否有反应，均应考虑尽早的手术治疗。铜绿假单胞菌、布氏杆菌、立克次体、念珠菌、其他真菌以及耐药的肠球菌所致的感染性心内膜炎，通常对药物治疗耐药，在这些病例多建议手术治疗。人工瓣膜心内膜炎是外科评价的一项指标，经常需要干预。手术 1 年以上晚发生的人工瓣膜心内膜炎，由药物敏感的致病体所致，是内科治疗的最佳机会。对于金黄色葡萄球菌引起的人工瓣膜心内膜炎，外科手术与药物结合治疗，比单独药物治疗的死亡率明显减低（相对危险度 0.18），提示这可能是瓣膜置换的另一个指征。

选择正确的时间，对适宜的外科治疗是最重要的。过早的手术，会将患者置于手术死亡的危险之中。对那些药物反应好的患者来说，过早手术所带来的，与瓣膜置换相关的早期及晚期患病率，可能是不必要的。如果手术能安全地后延，抗生素治疗能消除或减轻感染以及并发症，能提高手术的成功率，并能减少术后感染性心内膜炎复发的危险。相反，若手术拖得太晚，可能会发生突然死亡，或血流动力学状态严重恶化，致使不再适宜手术。这是悲剧性的，因为即便在心内膜炎感染活动的状态下，及早手术也能提高患者的长期存活。当考虑手术时，需要仔细、经常的复查患者，并结合系列超声心动图，有时还需要心导管检查。特定类型感染性心内膜炎的自然病程，对治疗决策有影响：青霉素敏感的链球菌感染性心内膜炎，几乎均能从细菌学的角度治愈（表 81-13），即刻预后良好。因此外科治疗限于那些合并心衰，且对药物治疗无反应者。同样，年轻静脉注射毒品者的急性葡萄球菌感染性心内膜炎，预后也

较好，手术治疗可用于那些有难治性心衰，或有明确药物治疗失败征象的患者。相反，真菌性人工瓣膜心内膜炎，药物治疗根除的可能性小(表81-14)，这些患者多需尽早的手术治疗。严重主动脉瓣关闭不全的发生，尤其合并心衰时，常需紧急手术。其他需要手术治疗的病例包括早期出现的人工瓣膜心内膜炎、瓣环脓肿、革兰阴性杆菌人工瓣膜心内膜炎。

在一项181例合并脑并发症的回顾性研究发现，术后神经系统病变加重及死亡的危险性，取决于第一次神经系统事件与手术之间间期的长短(1周内手术，危险性44%；1个月后手术，危险性2%)。与此不同，其他人的经验表明，在无颅内出血时，手术并不增加多大的危险性。实际上，卒中并不被看作是急诊瓣膜置换的禁忌证。Piper等人建议，当感染性心内膜炎并发卒中时，应在脑栓塞的72h内进行心脏手术，此时第二次脑出血的危险性相对较低。因早期脑再灌注出血会造成心脏手术及抗凝治疗的不良预后，心脏手术前必须进行头颅CT扫描以识别这些患者。

在过去的10年中，外科手段已能更多的彻底清除感染组织，重建材料也有更广泛的应用。如在清除瓣环脓肿后，常用主动脉根部移植物取代标准人工瓣膜置入。对合并主动脉根部感染的患者，提倡实施Ross手术(见第71章)。

瓣膜置换以外的一些其他外科手术方法，可用于一些选择性感染性心内膜炎病例，赘生物清除加瓣膜成形术，常可在保留自体瓣膜的情况下治愈感染性心内膜炎。

即便对一些最好控制类型的感染性心内膜炎，也可在毫无预示的情况下突然出现主动脉瓣或二尖瓣反流合并急性左心衰。因此，对多数感染性心内膜炎患者来说，应尽早外科就诊，以避免耽误病情，在必要时及时实行手术治疗。

瓣膜置换后，总的抗感染治疗时间，至少要达到非手术治疗病例的推荐时间(见表81-12)。

表81-13　自体瓣膜心内膜炎微生物学治愈率的评估(1)

自体瓣膜心内膜炎	单独抗微生物学治疗	抗微生物学治疗加外科手术
草绿色链球菌，A型链球菌，牛链球菌，肺炎球菌，淋病双球菌	98	98
粪球菌	90	>90
金黄色葡萄球菌(年轻静脉吸毒者)	90	>90
金黄色葡萄球菌(老年有慢性固有疾病者)	50	70
革兰阴性需氧杆菌(2)	40	65
真菌	<5	50

(1)微生物学治愈的患病率及死亡率均远高于这些数字

(2)不包含HACEK族菌

表81-14　人工瓣心内膜炎微生物学治愈率的评估(1)

人工瓣心内膜炎	早期人工瓣膜心内膜炎	后期人工瓣膜心内膜炎	早期人工瓣膜心内膜炎	后期人工瓣膜心内膜炎
草绿色链球菌，A型链球菌，牛链球菌，肺炎球菌，淋病双球菌	—(3)	80	—(3)	90
粪球菌	—(3)	60	—(3)	75
金黄色葡萄球菌	25	40	50	60
表皮葡萄球菌	20	40	60	70
革兰阴性需氧杆菌(2)	<10	20	40	50
真菌	<1	<1	30	40

(1)微生物学治愈的患病率及死亡率均远高于这些数字

(2)不包含HACEK族菌

(3)资料太少不能评价

(八)抗凝治疗

虽然感染的赘生物是一个血栓性病灶,没有证据表明在感染性心内膜炎治疗中,抗凝治疗有益。相反,早期的经验表明,同时使用青霉素和肝素治疗,使致命性颅内出血的危险性增大。进一步的经验提示,在人工瓣膜心内膜炎患者,常可安全地使用华法林。然而,近期的一项21例金黄色葡萄球菌人工瓣膜心内膜炎的研究显示,11例发生了脑出血事件,所有11例患者均死亡,他们都曾使用口服抗凝治疗。根据累积经验得出的抗凝治疗指导原则,见表81-15。

理论上纤溶药物可以帮助赘生物的溶解或消除。重组组织型纤溶酶原激活剂(r-tpa)在有新鲜赘生物的兔子,能减小赘生物的大小,并能提高青霉素的治疗效果。同样,阿司匹林治疗可以减小实验性赘生物的大小,并改善抗生素的消毒效果。然而,目前尚无抗血栓治疗有益的临床证据。

表81-15 感染性心内膜炎抗凝治疗建议

除非紧急指征(如大块肺栓塞),避免使用肝素
在可能的情况下,停用或避免口服抗凝药,尤其在有颅内出血及金黄色葡萄球菌感染性心内膜炎时华法林抗凝仅用于必须指征,如人工机械瓣,仔细调整凝血酶原时间(治疗INRs保持2.5~3.5),避免抗凝过度
在使用抗凝治疗时,抗生素治疗不要使用肌注方式

(九)并发症的治疗

1. *心力衰竭* 即使在感染活动时,因为瓣膜结构的损害而出现中到重度心衰者,通常是立即外科干预的指征。出现轻度心衰时,决策应因人而异,谨记当心功能突然恶化时可能出现生命危险。

2. *栓塞* 出现一次或多次动脉栓塞事件是手术的相对指征。对于瓣膜置换带来的可预测的早期及长期的死亡率和患病率,和不可预测的进一步栓塞的可能性,应进行利弊的权衡,与心力衰竭比较而言,栓塞是瓣膜置换的一个较弱的指征。因为在抗生素治疗1~2周后,栓塞的发生率明显减低,为预防进一步栓塞而行的手术最合适的时机是诊断1周之内。笔者认为,在抗生素治疗期间,很少因单独一次的栓塞事件,进行手术干预。

3. *肾功能衰竭* 在抗生素时代,肾功能衰竭的发生率及重要性已大大减低。然而,最近的一项研究发现,在204例感染性心内膜炎患者中,1/3出现了急性肾功能衰竭[肌氨酸酐>177μmol/L(2mg/dl)],且死亡率增加了5倍。肾衰竭的独立危险因子是年龄和血小板减少症。不到5%~10%的亚急性感染性心内膜炎患者,出现因免疫复合物肾小球肾炎而致的严重肾功能衰竭,但他们可以通过及时的透析治疗而受益,直到抗生素治疗使细菌抗原及与之相关的免疫复合物肾炎消失。通常,在感染控制后,肾功能会改善,但完全的恢复常需要数周到数月的时间。即便在取得有利的治疗反应时,偶尔,肌酐清除率也会在一段时间内下降,这也许反映了在细菌学治愈之后,细菌抗原的持续存在。在部分患者,皮质激素可能有用。

在一些合并败血症、休克或弥散性血管内凝血病变的急性感染性心内膜炎患者,可出现严重的急性肾功能衰竭,此时常需透析治疗作为重症治疗的一部分。

4. *真菌性动脉瘤* 不足5%的感染性心内膜炎患者诊断有真菌性动脉瘤,因动脉瘤扩展和破裂而出现严重的后果,尤其出现在脑部时(见第99章)。小的动脉瘤在抗生素治疗过程中或治疗后,常栓塞或自行吸收。一旦动脉瘤直径超过0.5~2cm,虽感染治愈,动脉瘤常持续扩大终致破裂。对于大的可切除的动脉瘤,宜行预防性手术治疗。

颅内真菌性动脉瘤的诊治都很困难。它们可多发和(或)位于不可及的部位。可伴随头痛、蛛网膜下腔出血或者卒中,但也有许多是无症状的。治疗的困窘在于,是否用抗生素保守治疗,在严重或致命出血的危险中以期恢复,亦或冒着神经系统手术损伤的危险进行外科治疗。当出现与颅内动脉瘤相符的症状或体征时,提示需立即行CT和(或)MRI检查。现今较少行脑血管造影检查。总之,大的(动脉瘤直径>0.5cm)或扩展的动脉瘤,或已经破漏或开始出血的动脉瘤,在手术可行时,应予夹闭。对于蛛网膜下的动脉瘤,总的说来血管内弹簧圈封堵,在治疗上优于脑外科夹闭,但在真菌性动脉瘤患者尚未验证。

十一、预　　后

感染性心内膜炎是少数感染性疾病之一，如果不治疗，几乎总是致命性的。在抗生素年代之前，偶有自愈的报道，可能是由于诊断错误。未经治疗的亚急性感染性心内膜炎患者，感染到死亡的时间不等，其中位时间为6个月。几乎所有的急性感染性心内膜炎患者，死亡时间在4周内。

传统而言，心衰是高居前位的不良预后因素。因为目前的外科技术，可为心衰患者提供有效的治疗，神经系统并发症，现已追上或超过心衰，成为最重要的不良预后因素。其他不良预后因素包括肾功能衰竭、真菌感染、人工瓣膜感染以及瓣环或心肌出现脓肿。人工瓣膜心内膜炎患者预后不佳，在一项研究中，半年的存活率仅54%(早期发生的人工瓣膜心内膜炎37%，晚期发生的人工瓣膜心内膜炎为65%)。

在血液透析的感染性心内膜炎患者中，1年死亡率为56%。对预后有利的因素包括年轻(年龄<55岁)、早期诊断和治疗(早期外科干预)、感染性心内膜炎合并二尖瓣脱垂、不伴充血性心力衰竭、青霉素敏感的链球菌感染。在青年静脉注射毒品者中，三尖瓣的金黄色葡萄球菌感染也有较好的预后。

对于老年患者而言，早期诊断及恰当的治疗(包括手术)可以改善预后。在很大一部分患者中，可以达到细菌的彻底清除。大概的治愈率见表81-13。然而，即便在微生物学治愈的情况下，仍有相当数量的晚期死亡发生，这也许是在原有疾病的基础上，感染性心内膜炎所致损害的结果。

十二、复发性心内膜炎

复发性心内膜炎，包含了复发和再感染两个方面。复发代表了治疗的失败，同一种致病体所致感染再次发生。不同类型感染性心内膜炎的复发率可以预测(见表81-13)。即便在充分的治疗完成之后，复发也偶有发生，因此，需要进行至少2个月的详细临床随访。在有任何临床可疑的复发时，都应进行血培养。大多数复发都在数周内出现，但致病体可在似乎治愈的赘生物内存在并引起晚期复发。手术时瓣膜培养阳性，增加了复发和再手术的危险，尤其在金黄色葡萄球菌感染性心内膜炎。意大利的一个大样本研究发现，预测复发的因子有：瓣膜培养阳性、人工瓣感染性心内膜炎以及术后第7天仍有持续发热。

再感染代表以前的感染性心内膜炎治愈之后，发生又一次新的感染性心内膜炎。通常涉及不同的致病菌，当新的分离物与最初的致病体相似时，可通过分子分型来鉴别复发和再感染。感染性心内膜炎患者有再感染的永久危险(见表81-3及表81-4)。感染性心内膜炎再发可见于2%～31%的患者，这么大的差异范围，部分是因为随访时间的不同。偶尔，一个患者可有2次或2次以上的再感染。静脉注射毒品者及有严重牙周炎者危险性高。既往NVE经瓣膜置换的患者，发生人工瓣膜心内膜炎的危险性高。

十三、预防性治疗的挑战

因为各种有创性操作，常出现能导致感染性心内膜炎菌株的菌血症，预防性抗生素常用于那些可疑患者，以期预防感染性心内膜炎。虽然在动物实验中，抗生素的使用预防了感染性心内膜炎的发生，在前瞻性随机临床试验中，其有效性尚未得到验证，留有很多未回答的问题(表81-16)。事实上，在临床实践中，各种操作后发生感染性心内膜炎的风险低，没有必要做这种确切的研究。

不足15%的亚急性感染性心内膜炎，甚或更少的急性感染性心内膜炎患者，发生在可识别的引起一过性菌血症的医学操作之后。然而，基于感染性心内膜炎所造成的严重的致病性及死亡危险，美国心脏病协会和实践医学组织已经接受了在实践中预防性使用抗生素的理念。它要求在已知有心脏病变，感染性心内膜炎危险明显增大的患者，在某些口腔科及外科操作前，预防性使用抗生素。

表81-16　关于感染性心内膜炎预防的突出问题

预防性使用抗生素是否有效
预防治疗的益处是否超过抗生素带来的可能副作用、药物花费、选择耐药致病菌的危险
哪些手术及诊断性操作应在预防性使用抗生素的范畴内
什么抗生素的治疗方案最为有效

因为在口腔及泌尿生殖系操作后，已有数百例的链球菌感染性心内膜炎记录，这些操作已成为可能的致病因素。通常报道有一个短的潜伏期，症状在操作的2周内出现。实际上，在对273例感染性心内膜炎患者的回顾性检查发现，他们患感染性心内膜炎前3个月内的病史与口腔科操作没有太大的关系。

预防细菌性感染性心内膜炎的经验性建议，是在间接信息的基础上做出的，没有前瞻性控制试验的资料。间接信息包括各种操作后菌血症的危险(表81-17)、心脏病变带来的相对危险(见表81-4)、预防失败的报道、实验室敏感性研究(如链球菌)、实验动物学研究以及回顾性的临床报道。

在高危个体(如既往有感染性心内膜炎或有人工瓣膜)行高危操作时(如拔牙)，预防最为有效。在既有资料的基础上，最强的预防治疗病例是拔牙及齿龈手术(包括置入物放置，但不包括常规牙齿护理、牙洞填充、牙根瘘道、牙齿的清洁及封堵)。人工瓣患者及既往有感染性心内膜炎患者，当存在以上四种情况中的任何一种时，预防性抗生素的使用似乎都是合理的。在许多情况下，有不确定因素存在，患者及医师的偏好会影响决策。美国心脏病协会更新审查的推荐方案可用来指导决策。这些指导方案强调了表81-17中的要点。对于感染性心内膜炎的预防性方案见表81-18。

表81-17 使用预防性抗生素的建议

1. 大多数感染性心内膜炎病例，并非因有创性操作所致
2. 心脏的状况应分为高、中、低/可忽略的危险性几类；这主要是根据当感染性心内膜炎发生时，可能出现的后果而划分
3. 有些特殊的操作，可引起高度的菌血症，在这些情况下，预防性抗生素的使用是最为有效的
4. 对二尖瓣脱垂患者，有一个算法可用来决定是否预防性使用抗生素
5. 对于口腔或牙齿的操作，阿莫西林的起始剂量可减至2g，且不再推荐跟踪剂量。克林霉素(而非红霉素)对青霉素过敏的个体可用作备选治疗
6. 消化道及泌尿生殖系操作的预防方案已简化

表81-18 预防感染性心内膜炎的推荐方案

标准方案	
牙齿操作、口腔及上呼吸道手术	操作前1h阿莫西林2g口服
特殊方案	
高危患者的肠外方案；消化道及泌尿生殖系操作	氨苄西林2g肌注或静注，外加庆大霉素1.5mg/kg肌注或静注，操作前半小时用，6h后氨苄西林1g肌注或静注，或阿莫西林1g口服
青霉素过敏患者的肠外方案	万古霉素1g在1～2h缓慢静脉给药，外加庆大霉素1.5mg/kg肌注或静注；在操作开始的30min内完成
青霉素过敏患者的口服方案(限于口腔及呼吸道的操作)	克林霉素600mg操作前1h口服
消化道及泌尿生殖系小的操作的口服方案	操作前1h阿莫西林2g口服
包括瓣膜置换在内的心脏手术的肠外方案	麻醉诱导时，头孢唑林2g静脉用，8h及16h后重复，或麻醉诱导时开始用万古霉素1g 1h内缓慢静脉用，8h及16h后0.5g静脉给药

预防性治疗并不是都会成功。在一项52例失败的预防治疗的研究中，42例有心脏病并接受了口服青霉素或红霉素治疗，多用来针对牙齿操作。预防性治疗中常见的错误是，过早使用抗生素、持续时间太长、剂量太小、在高危患者仅针对拔牙，而忽略了一些较小的口腔操作。

有心脏病变的患者，无合并盆腔感染时的正常生产、治疗性中止妊娠、刮宫、放置及移除宫内

节育器时，并不推荐针对感染性心内膜炎的预防性治疗。同样，在许多常规性医疗操作时，并不推荐使用抗生素，如心导管、临时起搏器置入、气管内插管、支气管镜、内镜、上下消化道的放射性造影检查。比较而言，一些医师对人工瓣膜患者在行低危操作时，也使用预防治疗，因为这些患者是感染性心内膜炎的高危人群。

目前，外科医师进行心脏外科手术时，几乎对所有患者均使用抗生素治疗，既用来预防伤口感染也用来预防感染性心内膜炎，但防治感染性心内膜炎的效果尚未得到证实。目前的推荐方案，要求在术前用一种抗葡萄球菌的抗生素，肠外给药，随后追加1或2个剂量(见表81-18)。如果当地的经验显示由表皮葡萄球菌，或革兰阴性杆菌所致的早期人工瓣膜心内膜炎高发，治疗方案可以进行调整(表81-18)。

总之，感染性心内膜炎的预防性抗生素使用规范，由各种专业组织(包括美国心脏病协会)在长期的实践中制定，但都是基于间接的证据。因此，专家委员会在继续评估或更新感染性心内膜炎预防标准时，应在权衡利弊的基础上谨慎进行。

十四、遵循治疗指导原则

实践应用往往滞后于治疗指导原则。Delahaye及其同事评估了法国的感染性心内膜炎治疗质量(罗讷-阿尔卑斯区)。发现不能遵从感染性心内膜炎治疗核心原则的比例，令人吃惊的高。比例很高的高危患者，未能接受强制性的抗生素预防治疗。另一值得关注的事情是，当有手术指征时，不愿进行手术治疗。

对指导原则缺乏遵从性的可能原因见表81-19。每个地区的地理信息收集的准则必须遵守指导原则，遵循的程度将是决定进一步改善服务质量的关键，尤其是对高危险组患者。

表81-19 不能遵从治疗指导原则的可能原因

个别医师不经常治疗感染性心内膜炎
医学训练中关于感染性心内膜炎的教育不足
医学继续教育中所提供的涉及感染性心内膜炎的内容不足
对可能进行治疗的医师，指导原则的宣传及强调不足
对于遵从目前指导原则的重要性有不同意见(如口腔预防性使用原则)
医疗保障系统中，缺乏评估及确保实践指导原则遵从性的项目

参考文献(略)

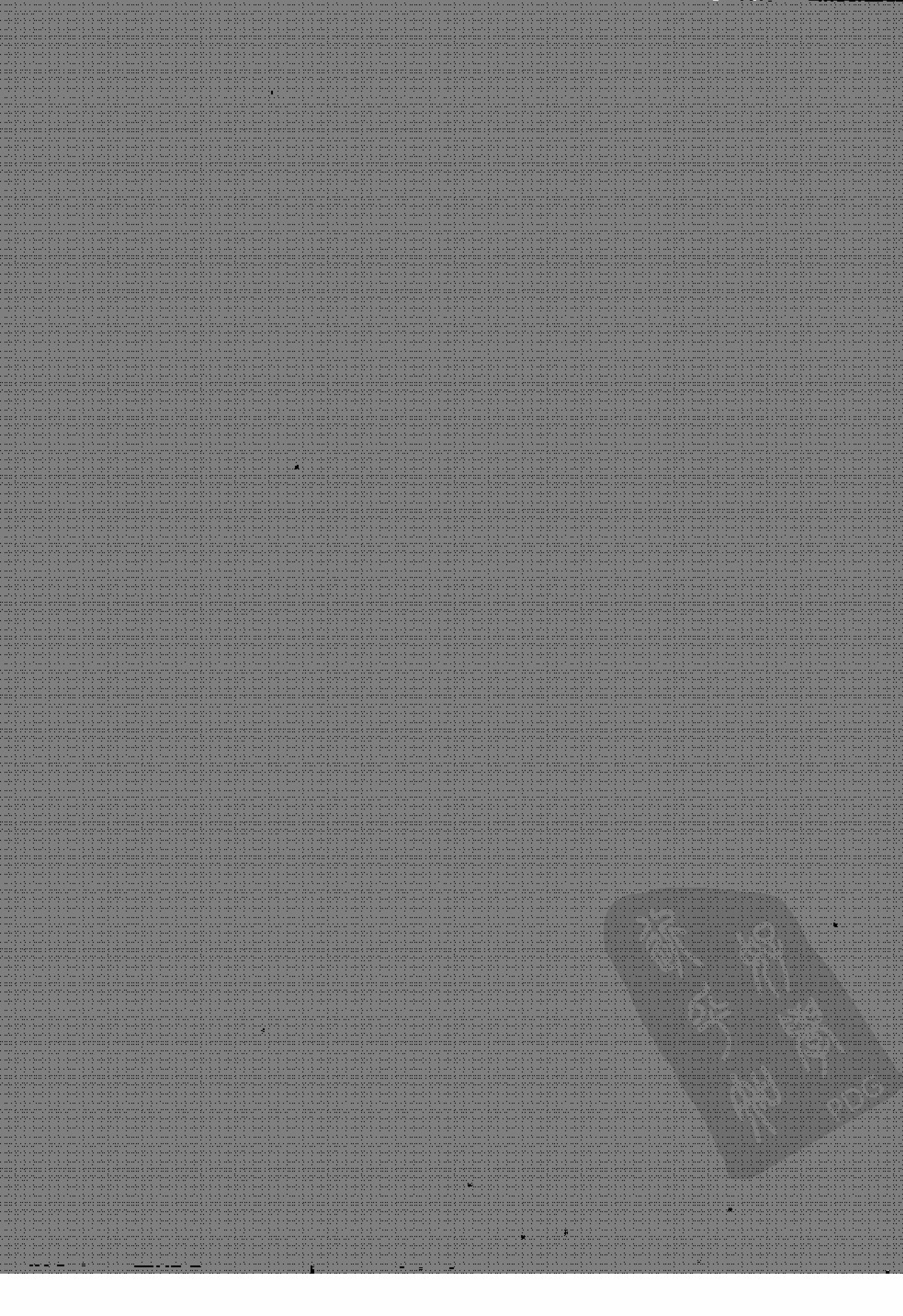
见本书所附光盘





第十三篇

麻醉、外科和心脏病



第82章　已知或可疑心血管病患者非心脏手术的围手术期评估与处理

Debabrata Mukherjee/Kim A. Eagle

（杨向东　译）

一、围手术期心血管危险因素的临床判断 / 1926
(一)病史 / 1926
(二)体检 / 1927
(三)同发病 / 1927
(四)与手术相关的危险因素 / 1927
二、手术前检查 / 1928
(一)静息状态的左心室功能 / 1928
(二)功能检查和冠心病的危险性 / 1928
三、术前对冠心病的治疗 / 1931
(一)冠状动脉的血管重建 / 1931
(二)冠状动脉疾病的内科治疗 / 1931
四、对特定疾病的处理 / 1932
(一)冠状动脉疾病 / 1932
(二)高血压 / 1933
(三)充血性心力衰竭 / 1933
(四)心肌病 / 1933
(五)瓣膜性心脏病 / 1934
(六)心律失常与传导阻滞 / 1935
五、对ACC/AHA规范中要点的总结 / 1935
六、结论 / 1936

在美国，每年大约有2 550万病人接受非心脏手术。其中，大约5万人会在围手术期发生心肌梗死；4万例死于围手术期，其中半数以上是由心脏引起。随着美国人口的不断老化，今后的几十年中65岁以上病人的百分比将不断提高。这组病人的特点是：①需要手术的人比例最大；②手术危险性最大（大约1/4的手术都有并发心脏病或死亡的危险因素）；③患心脏病的危险性最大。因此，可以预计在今后接受非心脏手术的病人中，有显著围手术期并发症危险因素的人会增加。

绝大多数围手术期的心脏发病率和死亡的原因与心肌缺血、充血性心力衰竭或心律失常有关。因此，为减少并发症及死亡率而进行的术前评估和术中处理应着重于发现，分析和治疗冠心病、左心室收缩功能受损及严重心律失常。然而，并非所有心脏病病人都有围手术期发生心脏并发症的危险。术前评估的目的并非仅为批准病人是否可做手术，而是要对病人的健康状况，因手术而增加的对心脏的危险性做出分析，并为如何减少危险性做出建议。术前评估应围绕着病人需要做手术疾病的性质及手术病症的特点进行。术前评估有两个目的：第一，找出那些在围手术期发生不良心脏并发症危险性大的病人；第二，找出那些有长期预后很差的心血管疾病，但只是因为需要非心脏手术才引起医师注意的病人。从这种意义上来说，尽管有些病人在接受非心脏手术时的危险性并不大，术前评估为我们对他们进行诊治，从而影响他们的长期预后，提供了一个机会。

术前评估可以发现许多在围手术期发生不良心脏并发症危险性大的病人，而相应的围手术期的医疗处理则可以减小这些危险性。内科和心脏科医师在接受非心脏手术病人的术前、术中和术

后的评估及处理方面扮演着重要的角色。这一章归纳了现有的数据和专家对已知或可疑心血管病病人手术前的评估与围手术期的处理建议。术前评估和术中处理应当根据每个病人在围手术期的临床特征因人而异。如果病人需要急诊手术，我们只能做简短的术前评估，处理更侧重于尽量减少心脏并发症及死亡率。对于这些病人，一个更系统的诊疗计划可以在术后制定。相反，如果病人需要非急诊的择期手术，我们则可以制定一个更为详细的术前评估方案。对于那些需要心脏科会诊的择期"手术"病人，则要考虑手术的危险性及增加检查项目的影响，权衡利弊后决定取消或推迟手术。

一、围手术期心血管危险因素的临床判断

在绝大多数情况下，简单的病房查房或门诊接诊就可以判定一个病人是否在围手术期有发生心脏并发症的危险。通常，通过对病史、体检和12导联心电图的仔细分析就足以把病人在围手术期发生心脏并发症的危险性分为低、中、高三类。许多研究人员已经建立了一些可以随时借用的判断围手术期并发心肌梗死、充血性心力衰竭或死亡危险性的临床标记。有些研究人员还用定量性的评分系统来对每个危险因素的重要性进行排列。

这些研究发现，有些临床特征判断围手术期危险性的预见性要高于其他特征，这更体现这种评分系统的优越性。目前，美国心脏学院学会(ACC)和美国心脏协会(AHA)建议把所有危险因素分为高、中、低三类(表 82-1)。在这个指导方针中，发作中的疾病要比静止的疾病更受重视，而疾病的严重程度也影响其重要性。

(一)病史

病史特征对于发现围手术期因心脏而使手术的危险性增高的病人很重要。因为大多数围手术期的并发症和死亡原因与心肌缺血、充血性心力衰竭或心律失常有关，所以对病史中危险因素的分析应着重于发现，分析和治疗冠心病、左心室收缩功能受损及显著心律失常。已知的增加围手术期危险性的危险因素包括：高龄，体力差，和曾经有冠心病、充血性心力衰竭、心律失常、瓣膜性心脏病、糖尿病、失控性高血压、肾功能不全及卒中

表 82-1 围手术期危险性增加的临床预测因素

主要因素
根据症状或非介入性测试，近期[1]或急性心肌梗死或缺血的证据
不稳定或严重[2]的心绞痛(加拿大分类Ⅲ 或 IV)
补偿不全的心力衰竭
高度房室阻滞
有潜在心脏病的症状性室性心律失常
心室率未控制的室上性心律失常
严重的瓣膜性心脏病
中等预测因素
轻度心绞痛(加拿大分类Ⅰ或Ⅱ)
心肌梗死史或心电图上的 Q 波
代偿性或以前有心力衰竭
糖尿病[尤其是 1 型糖尿病(胰岛素依赖型)]
肾功能衰竭[肌氨酸酐≥177μmol/L(2.0 mg/dl)]
次要因素
年事已高
心电图异常(左心室肥厚，左束支阻滞，ST-T 异常)
非窦性心律(心房纤维颤动)
低功能(无法带一袋杂物攀登楼梯)
卒中的历史
未控制的高血压

(1)近期心肌梗死定义为 7d 至 1 个月；急性心肌梗死定义为 7d 之内

(2)包括稳定性心绞痛的病人，通常为惯于久坐的人。

资料来源：自 Eagle *et al*.(得到许可)

病史。近期有心肌梗死、或不稳定性、或严重心绞痛的情况下，冠心病是一个高危险因素；而只有稳定性心绞痛或陈旧性心肌梗死的患者，冠心病则是个中等危险因素。同样，失代偿性充血性心力衰竭是一个高危险因素，而代偿性充血性心力衰竭则是中等危险因素。心律失常病史既可能是高、中危险因素，也可能是低危险因素，须根据心律失常的种类、严重程度以及由何种心脏病引起而定。

病人在手术前的身体情况对于围手术期心脏危险性的判断有重要的影响。体能好，无症状的病人，即使有其他的危险因素，在围手术期的危险性也很低。体能减低在判断围手术期心脏危险性时有三个重要影响。第一，在有慢性冠心病和急性心脏病发作的病人中，体能减低与继发性心脏并发症和死亡的危险性增高。第二，很多病史当中能够帮助预测围手术期危险性的特征都包含着对体能的判定，因为大部分心脏病的症状都是由体力活动增加诱发或加重。所以，任何非心脏病

引起的体力活动受限，都会增加检测心脏病症状的难度，从而影响对其进行诊断。最后，体能差意味着身体条件差，因此对非心脏手术引起的心血管系统的应激反应的适应能力也会减弱。因为完成日常生活和工作的能力，与在运动试验中的最高用氧量密切相关，所以对病史中体能的分析是判断围手术期危险性的一个重要方面。

（二）体检

体检结果也有助于对围手术期危险性的判断。失控性高血压病人应及时诊断并给予治疗。因为充血性心力衰竭和瓣膜性心脏病都意味着手术危险性的增加，体检时要注意发现有助于诊断这两种疾病的体征。体检内容应包括：外观（发绀，苍白，说话 /或轻度活动引起的呼吸困难，Cheyne-Stokes 呼吸方式，营养不良状态，肥胖，骨骼变形，颤抖和焦虑），血压（应在病人的双臂各测1次，颈动脉脉搏，四肢脉搏和踝肱指数（ankle-brachial indices），颈静脉压增高和肝颈静脉回流征阳性是反映慢性心力衰竭时体液过多的可靠体征；肺啰音和X线片上显示的肺充血的证据与急性心力衰竭相关性更好。有主动脉瓣狭窄的病人可以由其典型的杂音，及颈动脉和肱动脉搏动的减弱、延迟来鉴别。有二尖瓣狭窄、关闭不全的病人，如果病情严重到一定程度，围手术期有发生充血性心力衰竭的危险；发生感染性心内膜炎的危险性也会增大。有颈动脉或其他血管性杂音有助于识别有隐袭性冠心病的患者。

（三）同发病

病人总的健康状态对术中心血管意外的危险性有影响；同发病可能会增加手术的危险性，或使围手术期对心脏的处理复杂化。糖尿病病人并发冠心病的危险性增加，无症状性心肌缺血会使术前对冠心病及围手术期心肌缺血的诊断更加复杂。患限制性或阻塞性肺疾病的患者，围手术期发生呼吸系统并发症的危险性增加，而因此引起的低氧血症、高碳酸血症、酸中毒以及呼吸活动增加都会使心脏负荷加重而导致心肌缺血。已有肾功不全的病人可能加重围手术期的体液潴留，而血容量过低则会引起肾灌注不足而使肾功能损害加重。任何原因的贫血，都会因增加心脏负荷及工作量而使心肌缺血和充血性心力衰竭的危险性增加。因此，正确地处理非心脏疾病可以降低围手术期发生心脏并发症的危险。

（四）与手术相关的危险因素

围手术期的心脏危险性与非心脏手术的种类有两种相关方式。第一，某些病人，导致他们需要非心脏手术的病因也可以同时导致心脏疾病。最典型的例子是血管手术与冠心病的关系。在这种情况下，同样的病因既可以造成临床上的外周动脉阻塞性疾病也可以引起冠心病。在这些病人中，冠心病可能已被诊断也可能是隐袭性的，因为严重的外周血管疾病限制了病人的活动能力，从而使他们冠心病的症状不能暴露。第二，某些非心脏手术会引起不同程度的心脏负荷的加重，其中包括心率、血压、血容量以及血氧浓度的浮动，另外还有长时间手术和神经激素的释放对心脏造成的压力。急诊手术，围手术期心脏的危险性要比择期手术高2～5倍。其他围手术期危险性高的非心脏手术，包括主动脉及外周血管和有大量体液容量变化的腹部、胸部、头部和颈部手术。“ACC/AHA 关于围手术期心脏评估的报告”（The ACC/AHA Task Force Report on Perioperative Cardiac Evaluation）将非心脏手术的危险程度分为高、中、低三类。（见表82-2）

表82-2 不同手术类型心脏危险的分类

高危险（心脏的危险[1] ＞5%）
紧急大手术，特别是在老年人
主动脉，大血管和周围血管手术
有大量液体转移/或血液损失的大手术
中等危险（心脏的危险＜5%）
腹腔内和胸内的手术
颈动脉动脉内膜切除术
头部和颈部手术
整形外科的手术
前列腺的手术
低风险[2]（心脏的危险＜1%）
内镜检查
表面的活组织检查
白内障
乳房手术

（1）心脏性死亡和非致死性心肌梗死的联合发生率
（2）不需要做进一步围手术期的心脏检查
资料来源：自 Eagle *et al*.（得到许可）

围手术期的麻醉也会影响围手术期的心脏危险性。虽然，没有最好的保护心脏的麻醉技术，但是根据病人的不同，某些麻醉技术要比其他方式优越。一般来说，以吗啡类药物为主的全麻方式不会影响心血管功能。而常用的吸入性药物则会引起后负荷降低并减小心肌收缩力。腰麻会阻断交感神经而减低前后负荷并有可能引起血压和血容量的改变。一般来说，如果腰麻是用于腹股沟以下部位的手术，对血流动力学的影响则极小；而高体位的腰麻，比如是为了腹部手术，则可能对血流动力学造成显著的影响，包括引起低血压和反射性心动过速。还没有一项研究清楚地显示应用肺动脉导管、ST 段监测，或者食管超声会改善手术结果。用何种麻醉以及术中监护方式，最好由病人的麻醉医师决定。

二、手术前检查

那些在围手术期患心脏并发症危险性极低或者很高的病人，往往可以通过以上所述的临床特征来确定。通常，危险性低的病人在非心脏手术前无需附加检查。对择期非心脏手术的病人，如果其危险程度被认为是中或者高，附加的检查可能帮助其更好地确定其危险性。最好是用循序渐进的方式逐步判断病人手术前的心脏危险性(图 82-1)。检查的项目可以包括冠脉造影或者非介入性检查来判断是否有显著的冠心病、左心室功能和(或)瓣膜性疾病。

(一)静息状态的左心室功能

左心室收缩或舒张功能受损是围手术期发生充血性心力衰竭的前兆。其中左心室射血分数低于 35%的病人发生并发症的危险性最大。在危重病人中，左心室收缩功能严重受损可能导致死亡。术前左心室收缩功能可以用非介入性的核素心室成像或超声心动图检查，也可以用介入性的心室造影判断。对未控制的充血性心力衰竭，及曾有充血性心力衰竭历史和不明原因呼吸困难的病人，除非近期内做过检查，都应该做术前左心室功能的检查。

(二)功能检查和冠心病的危险性

1. *运动试验*　手术前心脏负荷试验可用来客观地判断病人的活动能力，帮助发现在围手术期有发生心肌缺血和心律失常危险的病人，并有助于对长期以及围手术期预后的判断。通常，活动能力差可能会由年老、体弱、心肌缺血或者其他造成心肺储备能力降低的病因引起。活动能力的减弱标志病人发生心脏并发症及死亡的危险性升高。病历可以用来估算功能能力。此外，术前运动试验对于客观地判断病人的活动能力，以及对于血流动力学应激性反应及发生应激性心肌缺血或心律失常的可能性分析，都是有用的工具。

在一般人群中，心电图运动试验诊断冠心病的敏感性和特异性分别为 68%和 77%，其中，报告的敏感性范围从 23%～100%及特异性范围从 17%～100%。心电图运动试验诊断冠心病的准确性受被研究人群中该病的发病率、试验中达到的运动量和病变血管的数目、位置及严重程度动影响。发现多发性血管疾病的敏感性和特异性分别为 81%和 66%。除了诊断冠心病，运动试验也可用于判定预后。在有 4 083 个病人参与的大规模的“冠状动脉手术研究”(Coronary Artery Surgery Study ,CASS)中，运动试验对确定高危和低危组的病人都十分有用。做运动试验的病人中，有 12%的患者为高危组，他们的运动量不能达到 Bruce stage Ⅰ并有运动引起的心电图异常，此类患者的死亡率高达每年 5%以上。低危险病人组是由那些达到 Bruce stage Ⅲ运动量而且运动心电图正常的病人组成，他们占病人总数的 34%，其中死亡率则小于每年 1%。对于那些接受外周血管手术、腹主动脉瘤修复手术或其他非心脏大手术的病人，术前运动试验已被证明有助于预见他们围手术期的心脏危险性。在这些发表的报告中，预计围手术期发生死亡或者心肌梗死的阴性预测值为 91%～100%，阳性的预测值为 0%～81%。

2. *非运动性负荷试验*　许多接受非心脏手术的病人不能运动。30%～50%接受非心脏手术的病人都不能完成要达到诊断意义所需的足够运动量。这对于有外周血管阻塞性疾病的病人尤其是个问题。他们有导致外周血管疾病和冠状动脉粥样病变的同一类病因，但是严重的外周血管疾病很大程度地限制了他们的运动承受能力，因此无法完成有诊断意义的运动负荷试验。因此，对于那些接受外周血管手术的病人，以及那些由于非心脏原因而不能完成足够体力运动的患者，用



有下列二项或二项以上 +*
1. 中度的临床预测因素
2. 功能极差，代谢当量 <4
3. 高危险的手术

→ 否 → 不推荐术前进一步检查

→ 是 → 血管造影的指征（如，不稳定性心绞痛？）

→ 是 → 术前血管造影

→ 否 → 病人是否可活动及运动 ‡

→ 是 → 静息心电图正常 → 心电图运动负荷试验

静息心电图正常 → 否 → 运动超声或灌注试验 ₡

病人是否可活动及运动 → 否 → 支气管痉挛？二度房室阻滞？氨茶碱试验？瓣膜功能异常？

→ 否 → 心往有症状性心律失常（特别是室性心动过速）？明显的高血压？ → 药物性负荷试验（核素或超声）

心往有症状性心律失常…… → 是 → 双嘧达莫或腺苷

支气管痉挛？…… → 是 → 曾有症状性心律失常（特别是室性心动过速）边缘性或低血压？明显的高血压？超声波极差？

→ 否 → 多巴酚丁胺负荷超声成像或核素成像

→ 是 → 其他（如 24h 心电图检测，冠脉造影）

图 82-1 术前循序渐进的方式判断病人心脏危险性

补充术前评价：什么时候，哪一些检查？心电图；室性心动过速；代谢当量。* 只有试验结果将影响治疗才是适应证；参考表 82-1 列出的临床预测因素和表 82-2 中外科手术高危险性的定义；‡. 能达到或相当于最高预测心率的 85%以上(MPHR)；₡ 在左束分支传导阻滞的患者，血管扩张药灌注成像是首选的

药物学负荷试验作为术前检查的方法会有其优越性。

通常有两种药物学负荷试验方法被用来诊断冠心病，滴注肾上腺受体激活药多巴酚丁胺有增加心率、心肌收缩力和轻度升高血压的作用，从而导致提高心肌需氧量。在供氧受限的情况下，增加需求会引起心肌缺血。滴注多巴酚丁胺通常与超声心动图配合使用，心室壁活动度不因多巴酚丁胺而增加或者完全无运动就表明有心肌缺血。另外一种药物学"负荷"试验是使用冠状动脉扩张药双嘧达莫(dipyridamole)或者腺苷 adenosine。核素灌注影像，比如^{201}Tl心肌闪烁照相术(thallium scintigraphic imaging)通常与双嘧达莫(dipyridamole)或者 adenosine 配合使用。在冠状动脉最大限度扩张时，不同部位的灌注情况有差异，因而发现有病的冠状动脉。

关于双嘧达莫、^{201}Tl心肌闪烁照相术，在诊断冠心病和分析接受血管及其他非心脏手术病人围手术期危险性的应用方面，已有过充分的研究。发表的研究报告指出双嘧达莫、^{201}Tl心肌闪烁照相术的结果正常对围手术前并发症的阴性预测值为95%～100%，平均大约99%。在有100个病例以上的研究报道中，双嘧达莫、^{201}Tl心肌闪烁照相术对心肌梗死和心源性死亡的阳性预测值为4%～20%。手术前核素灌注影像对于长期预后的判断也有重要的价值，这表明在成功的非心脏手术后的后期危险性也能由术前检查来预测。尽管任何不正常的双嘧达莫、^{201}Tl心肌闪烁照相术结果都提示有冠心病，以及围手术期的心脏危险性高于影像正常的病；但是，有固定灌注不足的患者的围手术期心脏危险性要比有灌注再分配者低。此外，灌注不足的范围与围手术期的心脏危险性有直接关系。

对于多巴酚丁胺负荷超声心动图检查，在非介入性冠心病的诊断和定性方面的应用已得到充分肯定。总的说来，它的预测精确性与双嘧达莫、^{201}Tl心肌闪烁照相术相当。已有一些研究对使用多巴酚丁胺负荷超声心动图检查，在术前评估接受血管及其他非心脏手术的病人方面做出过评价。对围手术期并发症的阴性预测值的范围在91%～100%。对任何心脏并发症的阳性预测值为17%～43%，而对心肌梗死和死亡的预测值则为7%～23%。和用核素灌注影像进行的研究中所看到的一样，在多巴酰胺负荷超声心动图研究中，负荷试验检查的结果对主治医师并不保密，因此此后病人的治疗方案会因阳性结果而改变，这可能是最终导致虽然检查结果是阳性但并发症比例仍低的原因之一。一项对术前药物学负荷试验检查的综合分析研究表明多巴酚丁胺负荷超声心动图与双嘧达莫、^{201}Tl心肌闪烁照相术在预测非心脏手术后心脏不良并发症方面具有同等效力。

因为只要使用临床指标就可以判断在非心脏手术后心脏并发症高危或低危的病人，所以术前负荷检查一般最多用于有中等危险的病人。通过运动心电图试验检查，既可以判断病人的活动能力，也可以根据对ST段和血流动力学分析来评价冠心病的证据。在有某些显著的异常心电图，比如左束支传导阻滞，左心室肥厚伴劳损，或有地高辛影响而无法通过心电图诊断冠心病的时候，应考虑使用运动超声心动图试验或运动核素灌注影像检查。对于那些无法完成足够的运动量的病人，则应考虑非运动性负荷检查，比如多巴酰胺负荷超声心动图或者双嘧达莫、^{201}Tl心肌闪烁照相术检查。

3. 非介入性检查的经济效益　是否做术前非介入性检查，应根据对病人的风险与效益分析来决定。在这种情况下，效益被定义为因做检查而发现围手术期或长期不良预后，从而导致对病人处理方案的改变，并因此改善最终疗效的可能性。风险则应当包括非介入性检查本身以及由它引出的其他检查给病人带来的风险。因为许多检查手段都很昂贵，研究并实施以证据为基础的指导方针，可以帮助更有效、更经济地使用适当的非介入性检查方法。

如上所述，只要使用临床指标就可以判断在非心脏手术后心脏并发症低的病人，这包括在5年之内做过冠状动脉再通治疗并无症状的病人，以及没有任何显示危险性增加的临床指征的病人。仅挑选出有中或高危险性的病人做附加检查，有助于降低检查成本而不影响病人的治疗效果。根据以前的一项考证在主动脉手术前做选择性非介入检查效果的研究，ACC/AHA的专案报告(ACC. AHA Task Force report)对做选择性检查的经济效应做了分析。在以前的这项研究中，

应用一种临床运算法则，使得在201名接受大主动脉手术的病人中，只有29%的患者做了非介入性检查，而相应的围手术期心脏死亡率仅为0.5%。按估计的价格计算，为58个病人做选择性检查总共要花费32 886美元，与此相比如果201个病人都做非介入性筛选检查，则要消费113 967美元。Froehlich等的近期研究表明，对于接受择期主动脉血管手术的病人正确地应用ACC/AHA心脏危险性评估准则，在不影响疗效的情况下，节省了人力和财力的消耗。在正确使用ACC/AHA准则时，术前运动试验(88%降到47%；$P<0.0001$)，心导管检查(24%降到11%；$P<0.05$)和冠状动脉血管重建数(25%降到2%；$P<0.00001$)都显著减少。与使用临床规范系统和选择性使用非介入性检查相关的围手术期死亡率很低，这表明在不影响病人安全的同时，相当大的费用都可以被避免。

三、术前对冠心病的治疗

大部分围手术期心脏并发症都是由冠心病引起，一旦诊断确定，就应开始针对性的治疗，以便最大限度地减小围手术期心肌缺血、心肌梗死和死亡的危险性。

(一)冠状动脉的血管重建

还没有一项对冠状动脉旁路移植术或经皮穿刺冠状动脉成形术对围手术期心脏并发症和死亡率影响的前瞻性研究。然而，有一些回顾性研究发现，曾经做过成功的冠状动脉血管重建术的病人，在非心脏手术围手术期的心脏并发症率较低，而且其死亡率与没有冠心病临床证据的病人相似。

尽管这些数据支持冠状动脉旁路移植术减小与非心脏手术有关的不良心脏并发症的危险性的理论，但他们未能阐明冠脉血管重建术对总的并发症率和死亡率产生的影响。在对接受非心脏手术的病人进行评估时，在考虑冠脉旁路移植术对非心脏手术并发症率和死亡率的影响的同时，也应该考虑已知的冠脉旁路移植术的长期效益。可能有一些病人因为围手术期心脏危险性过高而必须在接受非心脏手术前接受冠脉旁路移植术。然而有更多的严重冠心病患者，本来根据长期预后就需要冠脉血管重建术，只是在术前对心脏的评估检查中才被诊断出来。对于这些病人，中或者高危险性的择期非心脏手术应推迟到冠脉旁路移植术后进行。

一些小的，回顾性研究认为，术前接受过经皮穿刺冠脉成形治疗的病人，在围手术期患心肌梗死或死亡的危险性很小。其中一项有1 829位病人参加，进行了1 049次非心脏手术的名为冠脉旁路移植血管重建术的研究(Bypass Angioplasty Revascularization Investigation，BARI)表明，在接受过冠状动脉旁路移植术或经皮穿刺冠脉成形术的病人中，心肌梗死和死亡的发生率很小，两组病人各为1.6%。两组病人结果毫无分别，这表明对于防止围手术期心脏并发症，如果对病人随访及时，多发性心肌缺血得到有效的治疗，那么经皮穿刺冠脉成形术对病人的保护作用与手术治疗相当。总体而言，接受术前评估的病人需要血管重建术的指征应该与正常人群相同。这包括那些尽管最大限度的药物治疗仍很难控制心绞痛的病人，以及有一种高危险性冠脉特征的病人，例如：有临床显著意义的左主冠状动脉狭窄(>50%)、严重的2～3支冠状动脉病变(>70%狭窄)并包括近端左前降支病变、术前负荷试验时极易引发心肌缺血以及静息状态下左心室功能不良。

目前，80%以上的冠状动脉介入性治疗中使用冠脉支架，而冠脉支架会因其在早期恢复期间的冠脉栓塞和出血的危险性，而有其独特的问题。在一组对40位在接受非心脏手术30d内安放过支架病人的研究中，所有的8例死亡，7例心肌梗死以及11例出血病人中的8例是发生在那些手术前14d内安放支架的病人。这些并发症似乎是与术后抗血小板治疗所引起的严重出血或在支架安放后没有接受完整的4周的抗血小板治疗而导致冠状动脉栓塞有关。这些结果显示，在冠状动脉安放支架之后，应等待至少2周，最好4周，再进行非心脏手术，以保证内膜再生完全，并完成一个完整的抗血小板治疗疗程。目前，安放支架后的治疗包括，至少4周的阿司匹林和Cloidogrel的结合治疗，以及随后无限期的阿司匹林治疗。

(二)冠状动脉疾病的内科治疗

已有几项非随机性研究阐明了抗缺血药物治疗对围手术期预后的影响。尽管没有证据支持经验性使用硝酸甘油或钙通道拮抗药，但是有越来越多的证据证明在围手术期使用β-拮抗药，可以

减少不良心脏并发症的危险性。有三个小的回顾性研究发现，在围手术期使用β-拮抗药，可以减少用心电图可诊断的心肌缺血和急性心肌梗死的发生次数。另一项有112位高危险性接受血管手术的病人参与的随机性研究表明，经验性使用β-拮抗药是围手术期心肌梗死或死亡的危险性从34%降到3%。在另一项随机性有安慰剂对照的研究中，有200位接受择期非心脏手术的高危险性病人接受了Atenolol治疗。Atelolol是在手术前2d开始通过静脉或口服给予病人并持续到手术后7d。Atenolol治疗组在围手术期的缺血发生率要比对照组明显降低。两组之间的围手术期心肌梗死和死亡发生率没有区别，但是6个月后Atenolol治疗组的无并发症生存率较高。

Poldermans等报道过一项关于在择期大血管手术的围手术期使用Bisoprolol的研究。他们在手术前7d开始使用Bisoprolol，剂量调整到心率降低至60/min以下的效果，治疗持续到手术后30d。这项研究只选用那些至少有一个会在围手术期导致心脏并发症的危险因素的病人(如有充血性心力衰竭、心肌梗死、糖尿病、心绞痛、心衰历史，年龄超过70岁或体能状况差)，以及在多巴酰胺超声心动图试验中出现引发性心肌缺血的病人。有大面积室壁运动异常的病人被排除在外。在这个高危险人群中，Bisoprolol将使围手术期心肌梗死和因心脏引起的死亡率降低91%。Urban等评价了在择期膝关节置换手术前，给予病人预防性β-拮抗药的疗效。总共有107位病人在手术前被随即分为两组，对照组和β-拮抗药组。该组病人在术后1d内接受Esmolol滴注并在此后48h内接受Metoprolol治疗以保持心率在80/min以下。Esmolol组的缺血发生次数和缺血时间要比对照组明显降低。这些数据支持在接受中或高危险性非心脏手术病人中经验性使用β-拮抗药的做法。有必要提醒的是，使用β-拮抗药的指征包括心绞痛或其类似症状，近期心梗、远期心梗、扩张型心肌病和(或)高血压。因此，在术前评估中第一次诊断有一项或多项上述病情时，开始β-拮抗药的治疗是有根据的。

四、对特定疾病的处理

需要非心脏手术的患者可能有许多各种各样可增加心血管危险性的疾病。对于这些病人，恰当的围手术期医疗处理可以防止、或最大限度地减小不良心血管并发症的发生，或减轻其影响。围手术期危险性增加的因素，包括常规治疗的中断，以及在手术进行和术后恢复阶段给病人带来的体力和精神上的负担。就是说，心血管的负荷，包括手术前及术中常规药物治疗的改变、手术中心率、血压、血容量和血氧的波动、体液容量的快速变化、疼痛以及手术后阶段口服药物受限制。值得注意的是，心脏并发症发生的高峰期是在手术后阶段。因为心血管病并发症并不局限在术中发生，所以应该强调对特定疾病的治疗要贯穿于围手术期的各个阶段。

(一)冠状动脉疾病

对于有冠状动脉疾病而需要接受非心脏手术的病人，围手术期的处理应该包括：监测心肌缺血的征象、对心肌缺血的预防性治疗、以及术后随访以保证病人没有发生缺血事件，并能及时进行需要改变的治疗方案。监护方式应包括观测心电图ST阶段，食管超声分析左心室的局部或整体室壁运动情况，以及介入性测量肺动脉压和肺毛细血管楔嵌入压。预防缺血的治疗方案，应根据病人及其手术的不同而异，但都应当包括β-肾上腺素拮抗药。对于许多已知有冠状动脉疾病的病人，防治缺血的治疗可以简单地延续病人的常规抗缺血治疗方案，也可以将其改变为类似，但可以经皮或经静脉给予的药物治疗方案，以便在病人不能口服药物时应用。硝酸甘油类药物既可以经皮也可以经静脉滴注输入。有几种β-肾上腺素拮抗药和钙通道拮抗药可以通过静脉一次性或滴注输入。对于有些病人，可以把片剂磨碎然后通过鼻胃管注入病人体内，再把鼻胃管夹住30min以保证药物在小肠上端被吸收。因为突然停止β-肾上腺素拮抗药会导致严重不良反应，以及这些药物在围手术期使用时的良好效果；所以，在术前使用这些药物的病人，在围手术期应该尽力继续使用。近期资料发现，仅努力保持病人静息心率在50～60/min，手术后应急心率低于80/min效果最佳。

至少，在手术前使用的抗缺血治疗方案应在围手术期继续使用。可以凭经验在围手术期增加抗缺血药物，如果发生缺血则更应如此。可以根据需要的心率和血压来调整静脉给予的硝酸甘油

和β-肾上腺素拮抗药的剂量。另外，止痛和纠正贫血也有助于减缓术后发生心肌缺血的趋势。

因为已被诊断冠状动脉疾病或有其危险因素的病人有发生急性心肌梗死而使非心脏手术复杂化的危险。因此在术后注意随访观察病情变化是应当的。如果在围手术期没有缺血或梗死征象，在术前，术后以及术后2d每天1次简单的12导联心电图就足以用来监测病情变化。其他监测围手术期心肌梗死的方式包括测量血浆肌酸激酶［CreatineKinase (CPK)］，肌酸激酶同工酶［Creatine Kinase MB (CPK-MB)］分数，和肌钙蛋白(Troponin)，超声心动图测量左心室室壁活动情况，以及核素灌注检查。

在围手术期之后，尤其重要的是恢复给予病人在接受非心脏手术之前所使用的抗缺血药物。另外，在手术前暂时停止的类似阿司匹林类的抗血小板药物，应该在不再禁忌时重新开始。

(二)高血压

对于需要治疗高血压的病人，术前评估应包括：检查病人目前服用的降压药物，询问病人是否有不能耐受某种降压药的历史，以及分析病人的降压治疗是否充分。对于少见但有可能治疗痊愈的继发性高血压的病因，也应做简单的探查；比如腹部血管杂音提示肾动脉狭窄；桡股脉搏延迟，提示有主动脉缩窄，以及在没有使用利尿药时出现的低钾血症，说明可能有高醛固酮血症。

在择期手术前血压应该得到很好的控制，在围手术期自始至终降压药物都不应间断。如果在这一期间病人不能接受口服药物，则应该用经皮或经静脉给予的同类药物替代。突然停止β-拮抗药会因其与心率血压有关的副作用，并可能诱发心肌梗死，因此应该避免。

如果只有轻度或中度的术前高血压，而没有与之相关的心血管或代谢方面的问题，则不需要推迟手术。然而，严重高血压［例如舒张压为110mmHg(14.7kPa)或者更高］则应该在择期手术前得到控制。如果是紧急手术，术前血压常常可以通过静脉给予β-拮抗药，钙通道拮抗药，硝酸甘油，或硝普钠(Nitroprusside)很快地加以控制。最后，有术前高血压的病人似乎在术中容易发生低血压。在有术前高血压的病人当中，存在着血压不稳，以及与之有关的缺血和灌注不足的问题。因此，应当小心观察这些病人的血压，并在必要时给予治疗。

(三)充血性心力衰竭

充血性心力衰竭增加非心脏手术时的心血管危险性。在认真地询问病史和查体时，应该注意发现充血性心力衰竭的征象，并尽一切努力在手术前进行治疗。

充血性心力衰竭可能是很多种心脏异常的结果，包括左心室收缩期功能受损，舒张期功能受损和瓣膜性心脏病。虽然充血性心力衰竭是造成围手术期心脏不良结果的独立危险因素，但是每一个导致充血性心力衰竭的有关疾病都有其独特的危险性，而这些危险性的性质是由其诱发病因的性质决定的。因此，应该尽可能地找出造成充血性心力衰竭的基本病程。如果对左心室收缩期功能还不了解，一般来说都应该在手术前确定其正常与否。类似对左心室舒张期功能受损和瓣膜性心脏病的评估，也对围手术期病人的处理有帮助。如果有导致冠状动脉疾病的危险因素存在，则应该将冠心病作为导致左心室收缩期功能受损的原因之一进一步检查。

(四)心肌病

有扩张型或肥厚型心肌病的病人容易在围手术期发生充血性心力衰竭。对于在手术前表现有充血性心力衰竭症状和体征的病人，术前评估应包括：对左心室收缩期，舒张期功能以及瓣膜功能的检查。收缩期功能可以通过超声心动图或放射性核素之类非介入性方法测定。超声心动图影像还能提供舒张期功能、瓣膜功能的资料，这些情况也能造成充血性心力衰竭。有充血性心力衰竭的病人，如果以前从未做过超声心动图检查，手术前应该安排。

有肥厚性疾病的病人，在围手术期有一些特殊情况需要考虑。肥厚型心肌病可由于左心室流出道阻塞影响血流动力学，或因舒张期功能损害而诱发充血性心力衰竭。肥厚型心肌病患者的左心室顺应性差，对即使是轻微的血管内容量过多都很敏感；而左心室充盈不足会加重左心室流出道血流动力学阻塞，造成每搏量降低和系统性低血压。因此，围手术期的处理应将血管内容量控制在一个相对局限的范围，并控制好围手术期的心率，这些措施减少充血性心力衰竭的可能性，并

尽可能地减轻左心室流出道的阻塞。儿茶酚胺类应为避免使用的一类药物，因为他们有加重左心室流出道血流动力学阻塞的潜能。

（五）瓣膜性心脏病

大多数成年人中的瓣膜性心脏病是获得性的，因此在接受非心脏手术的病人中年龄越大越常见。虽然大部分择期非心脏手术不需要被推迟，但是有些类型的瓣膜性心脏病会给病人造成很大的危险，而应在择期手术前处理好。

有器质性瓣膜心脏病的病人，无论何时做非心脏手术都有引起菌血症的危险，为了降低感染性心内膜炎的风险，都应该预防性使用抗生素。这类手术包括口腔、牙科、肠胃以及妇科手术。在这些情况下，正常菌群可能暂时地进入血液。有文献，对能够增加感染性心内膜炎危险的各类非心脏手术所需要的特殊抗生素预防性治疗方案，提出相应的建议。

1．*主动脉瓣狭窄*　严重的主动脉瓣狭窄，是接受非心脏手术病人所面对的心血管危险因素中最严重的一种。左心室流出道固定性阻塞严重地限制了心脏的储备功能，并可能造成左心室腔内压力超过 40.0kPa(300mmHg)。附随左室肥厚的是，病人容易患舒张期功能受损和肺充血。通常，严重或有症状的主动脉瓣狭窄应该在择期手术之前治疗。多数患者主动脉瓣置换术是确定的治疗方法。如果禁忌心脏手术，则可以使用经皮穿刺主动脉瓣球囊成形术，减轻左心室流出道的阻塞，即使这只是个临时措施。当手术或经皮穿刺主动脉瓣成形术都不能考虑的时候，在慎重监护血流动力学的条件下，非心脏手术仍可以进行，虽然围手术期死亡率增高。对于这些病人，避免术中和术后的低血压尤其重要。

2．*二尖瓣狭窄*　二尖瓣狭窄对血流动力学的作用受心率影响。在有二尖瓣狭窄时，发生心动过速的中心问题是心率增加使心动周期中的舒张期部分缩短，而导致左心房压增加。结果，即使是中度的心动过速也会促使肺充血。因此，不管病人的二尖瓣狭窄严重程度如何，都应该很好地控制心率。如果是严重二尖瓣狭窄的病人，需要接受高危险性非心脏手术，预先接受手术或经皮穿刺治疗可能会有帮助。至于选用经皮穿刺二尖瓣球囊成形术、二尖瓣手术分离术或者二尖瓣置换术的利弊及成功的可能性，则要根据二尖瓣的解剖结构以及病人其他的特殊情况来定。

3．*主动脉瓣反流和二尖瓣反流*　有明显主动脉瓣反流的病人容易在围手术期发生体液潴留。因此应当注意监护体液容量以防止肺充血。另外，有严重主动脉瓣反流的病人也会得益于减低后负荷的治疗，例如血管紧张素转换酶抑制药，钙通道拮抗药，硝酸甘油或肼屈嗪。就像二尖瓣狭窄病人对心动过速敏感一样，有明显主动脉瓣反流的病人对过度的心动过缓敏感。心动过缓引起的舒张间期延长增加了主动脉反流时间，而导致总反流量增多。

二尖瓣反流可以多种病因引起。对于有充血性心力衰竭的病人，找到二尖瓣反流的原因，可以帮助发现其他围手术期危险因素；特别是当二尖瓣反流是由冠状动脉疾病引起的时候。有显著二尖瓣反流的病人会发生容量负荷和肺充血。对于有严重二尖瓣反流而需要非心脏性大手术的病人，应该在手术前使用利尿药和减轻后负荷治疗，以保持血流动力学的最佳状态。

对有严重二尖瓣反流病人，应该特别注意其左心室功能。在有显著二尖瓣反流的时候，左心房和肺静脉系统作为低阻力系统，可以有效的为左心室“减小后负荷”。因此，在有严重二尖瓣反流时，即使左心室射血分数只有轻度降低，都应看成收缩功能明显降低和左心室储备功能减少的证据。

4．*人工心脏瓣*　当非心脏手术时，有发生细菌血症的可能；因此，在有组织或机械瓣的病人应该接受适当的抗生素做预防性治疗。有机械人工瓣的病人，在围手术期还需要小心调整抗凝治疗。作为一般原则，如果需要，可以停止抗凝治疗，以保证非心脏手术安全进行，在抗凝不再禁忌时重新开始。发生瓣膜血栓及血栓栓塞危险的有关因素包括：人工瓣的位置和种类，病人在没有完全抗凝状态的总时间，以及在这期间保持抗凝的水平。因为二尖瓣人工瓣横切面积较大，而血流速度较低；在二尖瓣位置上的机械人工瓣形成血栓的危险性要比在主动脉瓣位置的类似瓣膜大。调整抗凝治疗以保持一个亚治疗水平对于防止血栓形成的保护作用比没有抗凝治疗要强。最后，对于接受低水平抗凝治疗的病人，血栓形成的危险性是

随着时间的延长而累计增加。

对于小切口，出血危险性小的手术病人，可以将其日常服用的抗凝药物降低到亚治疗水平，并在手术后立即恢复到华法林的正常剂量。在有机械人工瓣而需要接受大的非心脏手术的患者，在手术时禁忌使用抗凝治疗，常常需要在手术前几天就停止口服抗凝药物，而改用静脉滴注肝素以保持手术前的抗凝治疗。肝素的半衰期短，在停止滴注后几个小时，病人就可以安全地接受手术。口服华法林重新使抗凝达到治疗水平，往往需要几天的时间；因此，病人在术后应先接受肝素治疗，直至口服抗凝完全达到治疗水平。肝素应该在出血的危险性不再禁忌时重新开始使用，给药的方式可以是先给一个一次性大剂量再接着静脉滴注，也可以只用静脉滴注，这要根据手术后的出血危险性大小来决定。在这种情况下，低分子量肝素的使用越来越多。

(六)心律失常与传导阻滞

通常，室上性和室性心律对接受非心脏手术的病人没有严重的危险。然而，心律失常可能是有心肺疾病的表现，任何由于室上性和室性心律失常所引起的围手术期危险性的增加，最大可能地是由其引发疾病所造成。在围手术期发现心律失常应该促使我们去寻找其引发病因，心肺疾病、药物中毒、代谢紊乱等，它们既可以引发心律失常，其本身也会给病人带来危险。

一个本来不严重的心律失常，可能因它而发现一个无其他症状的心脏疾病。比如，快速的室上性心动过速可以在只有轻微冠状动脉疾病时诱发缺血，同样也可以在只有轻度或中度二尖瓣狭窄时诱发肺充血。室性期前收缩——包括单发性室性期前收缩、综合的室性期前收缩和非持续性室性心动过速——一般都不需要特殊治疗，除非有证据证明它与灌注不足有关。因此与心律失常相关的低血压或进行性心肌缺血要比仅仅存在心律失常本身，更加迫切地要求对心律失常进行治疗。

围手术期房颤很常见，尤其是在接受胸腔内手术(心房受到直接刺激)及有心脏或肺部疾病的病人。由于在大手术后早期的高儿茶酚胺状态，不大可能再发生术后房颤时，将其立即转变并维持在正常窦性心律；因此治疗的第一步应着重于控制心率和在允许的情况下开始抗凝治疗。在手术后早期，对房颤的除颤应该只限于有血流动力学受损和心律失常引起灌注不足的病人。可以用口服或静脉给予β-肾上腺素拮抗药或钙通道拮抗药控制心率。虽然也可以使用地高辛，但用它控制高儿茶酚胺状态病人的心率一般效果不好。因为有血栓形成以及与之有关的血栓栓塞的危险，所以有房颤的病人，包括术后房颤，都应该在允许的时候接受抗凝治疗。许多有术后房颤的病人在围手术期应激状态减弱到一定程度时，自动转变为窦性心律。如果病人没有自动恢复到窦性心律，就应在出院前择期进行除颤。任何除颤方式——不管是化学、电还是自发性的——都会因为除颤后一段时间内心房机械功能受损而造成血栓栓塞的危险。因此，在除颤成功后，病人应该接受3～4周的抗凝治疗。

有心电图显示的心室内传导延缓，但是没有症状或电生理证明的严重传导阻滞的病人；在围手术期似乎不会有发展成为完全性心脏传导阻滞的危险。如果发生了高度传导阻滞，短期内可以用经胸腔起搏器治疗。在有左束支传导阻滞，需要做右心导管检测血流动力学的病人，应该特别注意。由于在右心室放置导管时有引起暂时性右束支传导阻滞的危险，而有发生完全性传导阻滞的可能，因此应当事先准备好临时起搏。

五、对ACC/AHA规范中要点的总结

·决定非心脏手术的紧急性很重要。在很多情况下病人或手术的特殊情况决定了手术必须马上进行，可能不允许对心脏进行进一步的评估和治疗。在这些情况下应当采取一些围手术期的内科处理、监护和减小术后危险性的措施。

·在5年内做过旁路移植手术或者在6个月至5年之内做过经皮穿刺冠脉成形术，并且再也没有临床缺血症状的病人，一般来说因手术造成的危险性很小，可以不需要更多的检查而接受手术，尤其是如果他们日常生活活跃并且没有任何症状。

·在2年之内有过较好结果的介入性/非介入性检查的病人，如果他们一直没有症状而且日常生活活跃，则一般不需要更多的心脏检查。

·对有不稳定性心绞痛、失代偿性心衰、有症

状的心律失常或严重瓣膜性心脏病而安排了择期非心脏手术的病人，应该取消或推迟手术直到心脏问题得以澄清和治疗。

· 有<1 个中度围手术期心脏危险因素临床指征(见表 82-1)并有中等或很好的体能的病人，一般来说可以接受低或中等危险的手术，并发症率很低。

· 体能差或中等而需要接受高危险性手术并有(特别是如果>2 个)中度围手术期心脏危险因素临床指征的病人，需要进一步做非介入性检查。

· 有轻微或没有危险因素临床指征并有中等或很好的体能的病人可以安全地接受非心脏手术。

· 非介入性检查可以被用来指导下一步诊疗方案，包括加强内科治疗，或直接进行手术或心导管检查。心导管检查可能导致冠状动脉重建，特别是可能改善病人的长期预后。

六、结　　论

适当的术前评估和治疗，可以显著地改善围手术期和长期的治疗效果。成功地处理高危险性的病人，需要一个由外科、麻醉科、心脏科和内科医师参与的集体治疗方案。通常，需要进一步心脏检查和血管重建的指征，与非手术者相同。在没有禁忌证时，应该考虑给所有有冠状动脉并发症高危险因素，而要接受非心脏手术的病人使用β-拮抗药。对于许多病人来说，非心脏手术前的评估，可能是第一次对他们短期和长期心脏危险性进行系统性分析，并使他们有机会接受一个不仅减低即时的围手术期危险性，还能改善他们长期预后，恰当的有科学依据的治疗方案。

参考文献(略)

见本书所附光盘



第 83 章　麻醉与有心血管疾病的患者

David L. Reich/Alexander Mittnacht/Joel A. Kaplan

（吴红宁　译　杨向东　校）

一、术前评估 / 1937
二、围手术期监护 / 1938
三、麻醉技术的选择 / 1940
（一）局部麻醉 / 1940
（二）全身麻醉 / 1943
（三）神经肌肉阻断药 / 1945
四、术后及心脏并发症 / 1946
五、结论 / 1946

为有心血管疾病患者提供麻醉是麻醉医师所面对的最大挑战之一。对于任何一个特定的手术，麻醉药物间的相互影响，手术引起的生理上的压力，加上已有的心血管疾病，使得对麻醉方式的选择复杂化并受到限制。一般说来，麻醉医师为有心血管疾病的患者选择麻醉药物和麻醉方式的目标是，尽最大可能地适应患者的心肺功能。对有心血管疾病患者的围手术期处理，需要心脏科/内科和麻醉科医师之间的密切配合。各个专科的医师有其独特的知识基础，相互配合可达到相辅相成的作用。治疗方案的制定应该强调从术前评估到术后长期观察的系列连续性服务。

一、术前评估

分析心脏危险性和尽可能地优化患者的心血管功能，是为有心血管疾病患者进行术前评估的传统目标。1977 年，Goldman 等提出了心脏危险性指数评分(Cardiac Risk Index Score，CRIS)，对接受非心脏手术患者的心脏危险性进行定量性的分类，这项研究有很重要的影响，因为临床医师由此可给予处理：以改善如充血性心力衰竭和一般临床状况等因素，可以减小围手术期的心脏危险性。虽然 CRIS 的预见性价值还有待争论，但是，强调术前使患者健康状况最优化的概念始终不变，这一点在第 82 章已总结。美国心脏学院学会(ACC)和美国心脏协会(AHA)为指导临床实践而成立的专案小组发表了“为非心脏手术，手术期间心脏评估的指导方针”，并在 2002 年重新修订。这些指导方针阐述了由 Mangano 和 Goldman 倡导的用程序化方式来进行术前评估，这对于与临床实践中已用的方法保持一致性很有价值。

对于麻醉医师尤其重要，可从术前心脏评估得到的信息，可以总结为下列的问题：

1. 在择期手术前是否需要进一步的诊断性检查？

2. 患者是否会因为使临床治疗最优化而推迟手术当中获得益处？

3. 患者是否会因在术前做经皮穿刺或手术心肌血管重建术而受益？

4. 需不需要围手术期抗凝治疗？

5. 患者都有什么术前服用的心血管药物需要在手术期间继续使用？

有关临床、实验室、放射、超声、核素和心导管检查资料的有力而清晰的总结，是交给麻醉医师最理想的“内科同意手术”的会诊材料。借助于这

些信息，心脏科/内科和麻醉科医师就可以对患者的术前治疗和最佳手术时间作出明智的决定。

二、围手术期监护

美国麻醉医师协会在1986年，为基本的术中监护要求，制订了规范。根据此规范，术中监护的内容包括：①心率；②心电图（EKG）；③血压；④血氧饱和度；⑤体温；⑥二氧化碳监测仪。使用像动脉、中心静脉插管等更为介入性监测方式的指征，则因不同的单位和医师而异（表83-1和表83-2）。

使用肺动脉导管（pulmonary arterial catheters，PAC）的指征尤其有争议性。一些在监护病房获得的研究资料认为肺动脉导管有害，而另一些研究资料则指出它可能在围手术期提供预后性信息。美国麻醉医师协会已经发表了一些实践的参数，指导临床医师恰当地使用这一技术。一项近期发表的随机前瞻性关于在围手术期使用肺动脉导管的临床研究显示没有益处。表83-3详细地列出了为许多临床医师接受的使用肺动脉导管的指征。

表83-1 动脉监测的指征

术中有大量的液体转移和（或）失血的大型手术
需要体外循环的手术
主动脉的手术
有肺部疾病，需经常进行血气分析的患者
新近有心肌梗死、不稳定心绞痛或严重的冠状动脉疾病的患者
左心室功能降低（充血性心力衰竭）或有明显的心瓣膜疾病的患者
低容量血症、心源性或脓毒血症性休克或多器官功能衰竭的患者
手术过程准备使用低血压或低温技术
大范围的创伤
右心功能衰竭、慢性阻塞性肺部疾病、肺动脉高压或肺栓塞的患者
需使用强心药或行动脉内气囊反搏的患者
行主动脉阻断术的患者
有大量腹水的患者
有电解质或代谢紊乱，需经常取血样的患者
非创伤法测量不到动脉血压者（如病理性肥胖患者）

表83-2 中心静脉插管的指征

左心室功能良好，大型手术过程中有大量的液体转移和（或）失血的患者
尿量的结果不可靠或难以获得（肾功能衰竭或大型泌尿系统手术），需进行血管内容量评估三尖瓣狭窄的患者
较大的创伤
可发生气栓的高危手术，如坐位行颅骨切开术
不需要动脉插管，但需经常采血样的患者
需经静脉通道给予血管活性药物
需不断地给药
不适当的外周静脉注射通道
快速静脉注射药物（使用大的套管）

表 83-3 肺动脉导管监测的指征

左心室功能受损，大型手术过程中有大量的液体转移和(或)失血的患者
严重的不稳定心绞痛患者
二尖瓣或主动脉瓣有严重病变的患者
心脏压塞的患者
低血容量性、心源性或脓毒血症性休克，或有多脏器衰竭的患者
大范围的创伤
右心功能衰竭、慢性阻塞性肺部疾病、肺动脉高压或肺栓塞的患者
需高水平的呼气末正压的患者
血流动力学不稳定，需用正性肌力药或行动脉内气囊反搏的患者
行主动脉阻断术的患者
行肝脏移植的患者
有大量腹水的患者

随着镇静药的应用和意识丧失的增多，各种各样的专利性脑电图分析技术也得到了发展。虽然，在现代麻醉技术条件下，不完全失忆极少 发生，但是，已证明这项技术可以减少丙泊酚(propofol)的用量，并使从丙泊酚麻醉中的复苏加快。

食管超声的介入性很小，近年来在术中处理方面扮演了愈来愈重要的角色。高频率探头和彩色血流图谱的出现，增强了麻醉、心脏科和外科医师的术中诊断、评估血流动力学的改变及对心脏外科医师手术效果的判断能力。美国麻醉医师协会已经发表了术中食管超声的临床应用规范。为多切面食管超声制定的标准化术中检查规范和训练规范也相继发表，由全国超声心动图委员会主持的资格审查考试也已开始实行，表 83-4 中列出了围手术期食管超声的使用指征。

表 83-4 围手术期经食管超声心动图的实践指南

类型Ⅰ指征：受到有力的证据或专家意见的支持
评价术中发生的心室功能及其原因不明的，对治疗无反应的急性 、持续性及对生命有威胁的血流动力学紊乱
瓣膜修补的术中应用
大多数先天性心脏病需体外循环的术中应用
肥厚性梗阻型心肌病矫治的术中应用
术前诊断不明确或怀疑存在广泛的瓣周组织感染的心内膜炎的术中应用
病情不稳定，怀疑胸主动脉瘤、夹层或破裂的患者，术前需快速作出诊断
在可能累及主动脉瓣的主动脉夹层修补术中，对主动脉瓣功能的评价
心包开窗的术中评价
在重症监护病房，用于无法解释的血流动力学紊乱、怀疑瓣膜病或血栓栓塞的病情不稳定的患者
类型Ⅱ指征：受到多数专家意见的支持，但证据不够充足
用于有心肌缺血或梗死风险增加患者的围手术期
用于血流动力学紊乱风险增加患者的围手术期
瓣膜置换的术中评价
心脏动脉瘤修补的术中评价
心脏肿瘤切除的术中评价
术中对各种异物的检测

（续 表）

心脏切开术 、心脏移植手术及直立性神经外科手术中，检测空气栓子
心内血栓切除的术中应用
肺动脉栓子切除的术中应用
怀疑心脏创伤的术中应用
对怀疑急性胸主动脉夹层、动脉瘤或破裂的患者进行术前评价
未累及主动脉瓣的胸主动脉夹层修补的术中应用
术中对动脉粥样硬化性疾病、其他源性或主动脉栓子的检测
心包切除术、心包积液的术中评价或对其他心包手术的评价
在心脏和（或）肺移植手术中，评价吻合口的部位
监测机械辅助泵的定位和功能
类型Ⅲ 指征：仅有少数科学依据和专家的支持
对心肌灌注、冠状动脉解剖或移植术的术中评价
心肌病的修补术（非肥厚性梗阻型心肌病）的术中应用
无心内膜炎的非心脏手术的术中应用
整形外科手术中监测栓子
胸主动脉损伤修补的术中评价
无并发心包炎手术的术中应用
对胸膜肺疾病的术中评价
监测主动脉内球囊泵、自动心脏除颤器的置入或肺动脉导管的定位
应用心脏停搏液手术的术中监测

三、麻醉技术的选择

因为有许多因素需要考虑，麻醉技术的选择向来比较困难。包括患者的要求、手术的需要和患者的健康状况。虽然，偶尔会有个别特定的手术要求使用一种特定的麻醉技术（如：为经尿道前列腺切除术使用腰麻），但是很难找到科学的证据，证明某种特定的麻醉技术要比其他可替换而合理的麻醉技术更优越，或者麻醉技术本身会影响患者的疗效。

关于局部麻醉（硬膜外麻醉术后止痛）是否对"高危险性"患者的心血管的发病率/死亡率有影响，还有争议。有两项研究报告硬膜外麻醉降低了心脏发病率，另三项研究结果没有区别，虽然有些研究认为局麻和硬膜外麻醉对血管手术患者有益，但是由于临床证据有限，而且相互矛盾，致使这一问题未能得到解答。另外，还没有研究证明是否用静脉注射镇静药的局部麻醉（麻醉监护 monitored anesthesia care）要比全麻或大范围区域性麻醉更具优越性。

在手术过程中，常会因为未预测到的手术时间过长、患者不适或手术计划的改变，而需要将局部麻醉和麻醉监护改为全身麻醉。没有一个麻醉医师可以确认某种麻醉技术会完全适合某一特定的手术。由于无法预计术中情况的变化，麻醉医师必须具有因需要而随时改变麻醉技术的灵活性。因此，心脏科/内科医师一定不能在术前会诊中认定不能实施某种麻醉技术。

（一）局部麻醉

Cushing 将那些使用局部麻醉药物，在患者不需要失去知觉就能接受局部手术的方法，称之为局部麻醉（regional anesthesia）。局部麻醉的优点包括：简单、费用低和器械要求简单。很多与全身麻醉有关的副作用都可以避免，比如对心脏和呼吸的抑制。潜在的不利因素则包括：患者对在手术室内完全清醒感到不安，局部麻醉药物不足或作用过长，局部麻醉的毒性，以及在使用抗凝药物的患者中，有在神经轴心部位形成血肿的危险性。

局部麻醉对心血管系统的副作用，要根据所选择的麻醉技术而定，这在下面有所叙述。局部麻醉也可以在成人和儿童的手术中与全身麻醉相

结合，有利于减少全麻药物的用量和术后止痛。在手术刺激之前开始用止痛药，可能对术后止痛有益。

1. *局部麻醉和抗凝治疗*　在接受显著剂量的抗凝或抗血小板治疗的患者，术中中枢神经轴麻醉（比如，腰麻和硬膜外麻醉）和术后中枢神经轴止痛是禁忌的。随着在心血管疾病的治疗中，抗凝或抗血小板药物的使用和围手术期抗血栓治疗的增多，使用中枢神经轴麻醉变得愈来愈复杂，而选择合适的患者变得极为重要。已证明，非常少见，但是潜在后果极为严重的中枢神经轴空间内血肿的形成与围手术期抗凝治疗有关。仔细调查患者的用药和易出血的历史要比实验室检查更有效，因为低分子量肝素和抗血小板药物会造成较高的危险性（尤其是联合应用时），但它们不会被术前常规凝血实验检查发现。

为接受或即将接受抗凝药物的患者，制定使用神经中轴麻醉和止痛药的指南是一个不断进化的过程。美国局部麻醉协会将所建议的规范，在它的网址上发表。表83-5对这些规范和近期的文献作了总结。为了患者的安全，在给予腰麻或硬膜外麻醉后，小心监护患者的神经功能状态极为关键；及时诊断和治疗中枢神经轴血肿可能改善最终疗效。

表83-5　抗凝和抗血小板治疗：对脊髓麻醉（NA）的建议

药物	临床检验	建议
未分裂的肝素(UH)	活化的部分凝血酶时间	1. 完全抗凝的患者应避免使用(neuraxial a nesthesia，NA) 2. 标准的皮下应用UH：不会增加风险，除非应用的时间过长 3. 穿刺针放置1h后开始静脉注射肝素是安全的；在上次用肝素2～4h后，和下一次给药前1h拔除导管
低分子量肝素(LMWH)和类肝素	没有用处	1. 增加了NA的危险性，尤其与抗血小板疗法合用时 2. 最后的使用时间与作NA的间隔应＞12h 3. 最后一次使用LMWH10～12h后，拔除导管；导管拔除2h后再次给药 4. 在NA过程中，如果有出血现象，没必要将手术延期，但应在24h之后再次使用LMWH
Fondaparinux	抗Xa因子	目前没有可用的建议
华法林	凝血酶原时间	1. 术前4～5d停用华法林，应用局部麻醉(长期口服抗凝血药)前，凝血酶原时间(PT)/国际标准化(INR)应正常 2. 如果术前＞24h首次给药，或已第2次给药，在脊髓麻醉前应检查PT和INR 3. INR＜1.5时应拔除脊髓导管
重组水蛭素 水蛭素 比伐卢定	Ecarin凝血时间	目前没有可用的建议
阿司匹林	没有用处	危险很低，除非与其他影响凝血系统的药物合用
其他非甾体类抗炎药(NSAIDs)	没有用处	无增加危险的迹象，除非与其他影响凝血系统的药物合用
氯比格雷 噻氯匹啶	没有用处	1. 目前，尚无足够的关于给药与用NA之间的安全时间间隔的临床资料 2. 使用NA前，建议停用氯比格雷7d 3. 使用NA前，建议停用噻氯匹啶10～14d
替罗非班	没有用处	建议在给药和安全的NA间，有8h的时间间隔
Abciximab	没有用处	建议在给药和安全的NA间，有48h的时间间隔
埃替非巴肽	没有用处	建议在给药和安全的NA间，有8h的时间间隔

2. *局部麻醉药物*　局部麻醉药物按照它们的化学结构，可划分为酯(esters)和酰胺(amides)两大类。酯类是被血浆中的酯酶(esterases)水解，而酰胺类则是在肝脏中代谢。局部麻醉药物作用的持续时间，与分子的结合蛋白特性和局部麻醉液增加血管收缩的影响有关。局部麻醉药物的毒性反应通常是以中枢神经系统兴奋为特征(癫痫)，它可导致中枢神经系统的抑郁和心血管性虚脱。

可卡因是最早使用的脂质类局部麻醉药物，目前临床主要用于鼻腔和呼吸道的表面麻醉。其主要副作用是:阻止交感神经末梢对儿茶酚胺的再摄取。其毒性作用可因引起中枢神经的中毒和心律失常而导致患者死亡。可卡因还可诱发心肌缺血和心动过速，有冠心病、二尖瓣狭窄或梗阻性心肌病者为禁忌证。苯妥卡因(tetracaine)是一种用于脊髓的长效脂类麻醉药，它也应用于眼部和呼吸道的局部麻醉。呼吸道大剂量使用时，可产生毒性反应。纳塞卡因是一种用于硬膜外的短效脂类麻醉药。它可迅速地被血清胆碱酯酶代谢，降低毒性反应的发生率。

与脂类麻醉药相比，胺酰类局部麻醉药的代谢速度较慢(在肝脏)，因此，发生毒性反应的可能性似乎更大。一些复合的酰胺类局部麻醉药(如利多卡因)，也有抗心律失常的作用。利多卡因和卡波卡因是中效麻醉药，通常应用于各种类型的局部阻滞性麻醉。依替卡因和布比卡因是长效高能麻醉药，也有较多的毒性。当无意中用于血管内注射时，布比卡因可引起心血管虚脱和心律失常。罗哌卡因和左布比卡因(布比卡因的异构体)是新型的局部麻醉药，是一类有希望的制剂。它们的作用强度和持续时间与布比卡因相似，但对心血管的毒性和运动神经的阻滞较小，最近，对它们的应用已有评论。

在局部麻醉药中，可以加入少量的肾上腺素和去氧肾上腺素，收缩血管，延长作用时间。机体吸收肾上腺素的速度很慢，β-肾上腺素起主要作用，可引起轻度心动过速、舒张期低血压。这些症状对某些心血管疾病的患者不利。

3. *脊髓麻醉*　将小剂量的局部麻醉药物注射入蛛网膜下隙，可明显阻断运动和感觉，称为脊髓麻醉。脊髓麻醉还可阻断神经节前的交感神经纤维，通常可导致高于感觉皮节两个节段以上的交感神经阻断。交感神经阻断的部位过高时，可因动静脉明显的扩张引起低血压，可通过静脉注射晶体性溶液防止和治疗。如果交感神经节阻断在 T_1(胸 1)水平，则达到有效的交感神经阻断。心脏加速纤维功能的降低可导致心动过缓。在“所有的脊髓”被阻断时，发生交感神经完全的阻断，可因肋间和膈神经根被阻断产生呼吸功能不全。

使用脊髓麻醉时，必须小心谨慎，对那些患有心血管疾病，且需依赖高的前、后负荷维持病情稳定的患者，更应加强监护。有明显心瓣膜疾病、肥厚性梗阻型心肌病及法洛四联症的患者，应用脊髓麻醉易导致血流动力学的失代偿。冠心病患者只要舒张压能维持在冠脉灌注压的水平，通常可耐受脊髓麻醉。

4. *硬膜外麻醉*　硬膜外腔直接位于硬膜外，内部充满了疏松的蜂窝组织和静脉丛。为了间歇性快速注射或持续性输注局部麻醉药和(或)阿片样物质，将留置导管经皮放入硬膜外腔。可通过胸椎、腰椎及尾椎进入硬膜外腔。

硬膜外麻醉的血流动力学影响，除了引起交感神经阻滞的作用是逐渐发生外，实质上与脊髓麻醉相似。因此，在有二尖瓣病变、主动脉狭窄和肥厚性梗阻型心肌病的患者，只要监护适当、谨慎地应用硬膜外麻醉是安全的。应该强调，有严重的心血管疾病的患者应用硬膜外麻醉时，应用动脉及肺动脉内导管(PACs)进行监护，以便治疗前后负荷发生的改变。

与脊髓麻醉相比，硬膜外麻醉在局部止痛时需较多的剂量，这增加了并发症和副作用发生的可能。包括将大剂量的局部麻醉药物误注入血管内或鞘内，可能引起心血管并发症、癫痫或“脊髓完全麻醉”(见上述)。将含肾上腺素的溶液误注入静脉内，可能引起患者不能耐受的心动过速，导致明显的血流动力学改变。为了术后止痛，使用硬膜外鸦片样注射液，可并发瘙痒、恶心、尿潴留、嗜睡及呼吸抑制。因此，有必要进行适当的监测和护理。

5. *脊髓-硬膜外联合麻醉*　于硬膜外导管置放处，在大孔径穿刺针的引导下，应用小孔径穿刺针向鞘内注射麻醉药，建立脊髓-硬膜外联合麻

醉。脊髓麻醉提供迅速起效的麻醉作用，硬膜外导管可用于术中麻醉持续性给药和术后的止痛。

6. 神经阻滞和局部浸润性麻醉　神经阻滞和局部浸润性麻醉可用于身体易于手术的部位。通过各种方法阻断臂丛。阻断股骨、闭孔处及坐骨神经进行下肢麻醉。局部浸润性麻醉（"区域阻滞"）用于特定的部位，如行腹股沟处的易行的疝修补术。这些阻滞方法，如果使用得当，对心血管的影响很小。但是，这些麻醉需要的局部麻醉药物剂量大，如果误注入血管内，可引起毒性反应。肋间阻滞产生的毒性反应与高血药浓度有关，即使麻醉药没有注射到血管内，但神经血管束提高了对局部麻醉药的吸收，而且为了达到临床效力，进行多重阻滞。

（二）全身麻醉

全身麻醉引起可逆性的记忆缺失、痛觉丧失、不动及防止不必要的反射。全身麻醉包括许多药物，几乎所有的药物都对心血管有副作用。成人几乎都用静脉内注药作为诱导麻醉。通过药物吸入、静脉用药或两种联合使用的方法维持麻醉。

为便于气管插管，常使用神经肌肉阻断药物（肌肉松弛药），既可减少麻醉药的用量，还能在需要完全强制性麻痹的手术中，防止无意识的肌肉活动。儿童使用麻醉药物的剂量，须根据患者的需要、操作者的经验及医院的情况严格的进行个体化调整。除了短暂的手术，多数全身麻醉需要气管插管和机械通气。除了气管插管，还可用其他设施如喉部面罩式气道等保证患者的气道通畅。意识丧失常伴有交感神经的张力减低，并与正压通气、吸入心脏抑制药物及多数静脉内麻醉药的作用一样，导致适度的心排血量降低。

有心血管疾病的患者是麻醉师需要非常关注的。全身麻醉掩盖了许多心血管失代偿的症状，如心绞痛、呼吸困难、头晕和心悸。心血管疾病的其他症状，如心动过速等，是非特异性的，会被误解为血容量不足或麻醉过浅。体液转移、静脉回流受阻及不同程度有害物质的刺激，是其他不可预测的与手术有关的易变因素。正是因为这些原因，对心血管疾病的患者，适当的监测和麻醉药的选择对术中的处理至关重要。

1. 静脉麻醉　静脉麻醉诱导药物，是由对神经组织和特殊受体有亲和力的亲脂性分子组成。它们的作用通常从富含血管的组织（脑、心脏、肝脏和肾脏）向其他组织（肌肉、脂肪和皮肤）重新分布而终止。通过肝脏代谢排出体外，终止麻醉作用。这个过程需要几个小时。有心血管疾病的患者对经静脉诱导药物易发生不良反应。

(1)巴比妥类：戊硫代巴比妥，一种超短期的硫贲妥，是该类的原型物。它对心血管的影响是典型的剂量依赖性的心肌抑制和静脉容量血管的扩张。心排血量的降低通常由动脉收缩代偿，因此，血压有轻度下降。在有前负荷依赖性的心脏损害及（或）心室收缩功能严重受损的患者，禁忌使用标准剂量的戊硫代巴比妥作为麻醉诱导。这类疾病有：心脏压塞、二尖瓣关闭不全、主动脉瓣关闭不全、二尖瓣狭窄和扩张型心肌病。减少药物的剂量和减慢注射速度可明显减小对心血管的影响。

(2)苯二氮䓬类：苯二氮䓬类可作为术前用药、诱导麻醉、局部或全身麻醉的附助用药。它们最有用的治疗作用是镇静和健忘。单独使用时，对心血管的影响很小。与其他药物如阿片样及高效挥发性麻醉剂联合使用时，苯二氮䓬类会导致低血压，可能由于心肌抑制和体循环阻力降低所致。

(3)阿片类：合成的阿片类药物被认为是用于有心血管疾病患者的主要麻醉药。可用于术前、局部或吸入麻醉的附加用药、为含氮麻醉药物的主要成分之一、或作为主要的麻醉药（大剂量阿片类麻醉）。在麻醉诱导期间，阿片类常作为补充用药，为阻断喉镜检查和气管插管引起的血流动力学反应。因为合成的阿片类药物经过肝脏排除的半衰期相对较长（1.5～4h），因此，手术后给予大剂量的阿片类药物，常需要持续性的通气支持。只有瑞芬太尼例外，它是一种新型的水溶性脂性阿片类药物，作用时间非常短。

大剂量的合成阿片类麻醉药物（苯基哌啶）不抑制心肌的收缩功能，不释放组胺。因此，在大多数心血管疾病的患者，使用这类麻醉药物作为诱导和维持用药，可保持患者血流动力学的稳定性。为了能够早日拔除气管插管，将患者从重症监护室转出，使用小剂量的阿片类药物是近代心脏麻醉的趋势。

麻醉医师很少给有心血管疾病的患者使用纳

洛酮或其他阿片类拮抗药，去消除阿片类麻醉药对全身的作用。在手术患者，完全去除阿片类的作用可引起患者突发疼痛、儿茶酚胺水平升高。纳洛酮可并发肺水肿、心律失常和心脏停搏。小剂量静脉注射纳洛酮，可安全地去除硬膜外和鞘内的阿片类药物引起的瘙痒和呼吸抑制，且不影响止痛效果。

(4)咪羟脂：咪羟脂是一种咪唑类麻醉药，可增加γ-氨基丁酸（gamma-aminobutyric acid，GABA)的传播。一次性注射为麻醉诱导，有显著的血流动力学稳定性，但不减弱对喉镜检查及气管插管时的血流动力学反应。对有瓣膜疾病、心室功能不全、低血容量及心包积液的患者，它是麻醉诱导的首选剂型之一。

(5)普罗弗尔：普罗弗尔是一种酚替代物（丙泊酚），用于麻醉的诱导和维持。注射用有轻度的刺激。主要优点是：麻醉作用显效快，停止注入药液后能迅速恢复运动神经功能。普罗弗尔也可用于减轻患者术后的恶心和呕吐。普罗弗尔可引起剂量依赖性的低血压，可能与心肌抑制和血管扩张有关。对有主动脉瓣或二尖瓣狭窄、心肌病的患者，应减少剂量，谨慎使用。普罗弗尔越来越多地用于保持重症监护室患者的镇静和促进心脏手术后早日拔管。

(6)氯胺酮：氯胺酮是环已酮类，有直接的拟交感神经作用，可引起患者谵妄。它的拟交感神经作用是有益的。但是，某些依赖高度休眠的交感神经张力，以维持适当充盈压的患者，如：心脏压塞、低血容量和体-肺动脉分流者，不宜用该药。在不能耐受心动过速者，如冠心病和二尖瓣狭窄的患者，氯胺酮相对禁用。

(7)α_2-肾上腺素激动药：可乐定和右旋美托咪啶是α_2-肾上腺素激动药，有可逆性的抑制交感神经、镇静抗焦虑、抗心律失常、止痛作用。已证实，可乐定还可减少术中麻醉药的用量，提高血流动力学的稳定性。右旋美托咪啶用于围手术期的镇静作用。

2. 吸入麻醉药　吸入麻醉药包括一氧化二氮和高效挥发药。脑和心血管对吸入麻醉药的摄取和分布的研究，在麻醉学领域几乎是独特的，心排血量是影响麻醉药的摄取和分布的主要因素。通常，肺泡中的药物浓度与大脑中的相等，因此，任何促进肺泡药物浓度的因素均可加快麻醉发作的速度。两种因素能加快麻醉发作的速度：心排血量低和麻醉药在血液中的低溶解度。所以，继发于心血管疾病的低心排血量的患者使用吸入麻醉药时，麻醉发作的速度会更迅速。心内的右向左分流可减慢麻醉发作的速度，而左向右分流几乎对其没有影响。

(1)一氧化二氮：一氧化二氮是一种很好的止痛药，但不是高效麻醉药。高达75%的浓度可以安全地使用（只要能维持适当的吸入氧浓度，FIO_2），可能对健忘和疼痛刺激反应的运动的抑制不完全。因此，一氧化二氮几乎总是与其他麻醉药，如阿片类、高效挥发药和神经肌肉阻断药合并使用。因它在血液中的溶解度相对较低，也常为了迅速地起效和终止而被选用。

一氧化二氮对心肌的抑制作用很弱，对交感神经系统有轻度刺激。在二尖瓣病变患者的麻醉过程中，不会加重肺动脉高压，但是，在右心室功能严重异常的患者，大多数医师仍然避免应用。作为单独的制剂，它对心血管的影响很小，但在同时有鸦片类药物时，它可降低心排血量。仍要强调高效挥发剂的负性肌力作用。

由于一氧化二氮在血液中的溶解度低、脂质溶解度高及所需的浓度高，因此，可迅速弥散到体内密闭的空腔。密闭的空腔包括肠道气体、气胸和空气栓子。因此，一旦怀疑有气胸和空气栓子的存在，必须停止使用一氧化二氮。应尽量避免用于心胸手术，尤其是对易于出现反向栓塞或行体外循环的儿童。

(2)高效挥发药：吸入性麻醉使用的高效挥发药，价格相对低，有可靠的健忘和支气管扩张作用，同时在血液中的溶解度低，使用安全，因此是麻醉技术中最常用的方法。所有剂型均有心脏抑制和血管扩张的作用，并导致不同程度的低血压。

随着吸入浓度的调整，这些药物的效果可迅速发生变化。与静脉内药物相比，用滴定的吸入麻醉十分有益，因为手术的持续时间和刺激的不同程度经常是不可预测的。因此，作为一氧化二氮或静脉内麻醉的补充用药，使用小剂量的吸入性麻醉可控制高血压，预防患者恢复意识（不完全麻醉）。

这些药物常可引起频发的结性（交界性）心

律。房性收缩的丧失可能难以忍受，尤其是在有主动脉狭窄、肥厚型心肌病和二尖瓣狭窄的患者。所有的高效挥发药都与钙离子通道阻滞药和交感神经阻滞药有潜在的相互作用。挥发性麻醉药可以扩大这些药物引起的负性肌力和传导作用；然而，所有的心脏药物都应一直使用到手术前。

(3)三氟溴氯乙烷：由于此药对心血管的影响及可引起少数病例发生肝脏毒性反应，目前，三氟溴氯乙烷的使用受到限制。三氟溴氯乙烷抑制心肌和窦房结的功能，但不是强的血管扩张药。因此，对心排血量和心率的抑制程度与剂量有关。在需要保持心脏收缩力（和耗氧量）较低和充盈压较高的条件下，这种血流动力学的特征是有益的。这些病例包括缺血性心脏病、肥厚性梗阻型心肌病，尤其是法洛四联症的患者。

(4)恩氟烷：恩氟烷（安氟醚）的负性肌力作用与三氟溴氯乙烷的几乎相等，但其扩血管作用更强，负性变力性较小。因此，与用同等剂量的三氟溴氯乙烷相比，恩氟烷能维持良好的心排血量，但血压较低。

(5)异氟烷：与恩氟烷和三氟溴氯乙烷相比，异氟烷的负性肌力作用稍弱，但是，它是一种有效的小动脉扩张药，可维持良好的心排血量。因为压力感受器的反射没有减弱，临床使用的剂量常可引起心动过速。基于它的血流动力学作用，异氟烷对有二尖瓣和主动脉瓣关闭不全，且心室功能良好的患者是有益的。对于有二尖瓣或主动脉狭窄、扩张型和肥厚型心肌病及心脏压塞的患者，异氟烷相对禁用（作为单独的药物）。当异氟烷与阿片类或β交感神经阻滞药合用时，可防止心动过速；限制使用的剂量，可保持冠脉的充盈压。因此，常用于冠心病患者的麻醉。

对于冠状动脉的解剖结构有冠脉“窃血”倾向的患者，异氟烷的使用存在争议。犬和人的试验模型显示，异氟烷导致侧支循环血流依赖性的心肌缺血。与异氟烷有关的心动过速和低血压，及心肌血流的分布不均，可能提示不应再使用该药。然而，一项前瞻性的临床研究显示，有“窃血倾向解剖”的患者，使用异氟烷，没有发现术中心肌缺血或其他不良后果。合理的结论是：对怀疑冠状动脉的解剖结构有“窃血倾向”的患者，应谨慎使用异氟烷，并进行适当的监护。

(6)地氟烷：地氟烷是一种挥发性麻醉药，1992年开始应用于临床。与上述的挥发性药剂相比，它的血液溶解度低得多。其血：气溶解系数与一氧化二氮的相似。因此，可更迅速地出现诱导和麻醉作用，特别有利于流动的医疗站的手术。地氟烷有独特的拟交感神经作用，即在没有麻醉前用药的情况下，能迅速提高潮气末的浓度。芬太尼、艾司洛尔和可乐定可阻断地氟烷的拟交感神经作用。

(7)七氟烷：七氟烷的溶解度和对小气道的激惹作用相对较低，是一个很有用的吸入性诱导麻醉的麻醉药。它的溶解度低，在麻醉的维持过程中，可通过迅速改变肺泡中的浓度，更好地控制麻醉的深度。

(三)神经肌肉阻断药

1. *苯甲基异喹啉氮化合物*　非去极化神经肌肉阻断药的苯甲基异喹啉氮系列均是箭毒分子的衍生物。这些制剂中的多数，有依赖给药剂量和速度而释放组胺的特性。为了便于气管插管，一次性给予右旋筒箭毒碱、毒碱、阿曲可宁或咪伐氯铵，常伴有临床重要的组胺释放。大量应用顺阿曲库胺不伴组胺的释放。右旋筒箭毒碱和毒碱主要通过肾脏排出体外，阿曲可宁和顺式阿曲库铵以独特的非器官依赖性（Hofmann 排出）的形式自动 降解，咪伐氯铵则为酶依赖性酯水解。

2. *氨基类固醇化合物*　巴夫龙是典型的氨基类固醇类非去极化的神经肌肉阻滞药。具有阿托品样的分子结构，含两个四价氮基团。在冠状动脉旁路手术中，与巴夫龙有关的心动过速和高血压，可导致心肌缺血。然而，在用大剂量阿片麻醉的诱导时，巴夫龙的抗胆碱能作用，可用于阻止迷走神经张力升高（如在有二尖瓣关闭不全的患者）。通常，临床剂量的维库溴铵和哌库溴铵对心血管的影响很小。罗库溴铵因其潜能较低，对心血管的负作用很小，起效较迅速。巴夫龙几乎均从肾脏排出，但一些新的化合物则通过肝脏降解。

3. *琥珀酰胆碱*　琥珀酰胆碱是一种去极性的短效神经肌肉阻滞药，因其价格便宜、起效迅速、作用持续时间短而一直使用至今。它对心血管的影响，主要取决于烟碱或毒蕈碱受体的作用。因此，心动过速和高血压或心动过缓和低血压均可发生。重复给药或儿童，迷走神经作用易占主

导。有各种病症的患者(包括神经肌肉疾病、新近的烧伤和大面积创伤),使用琥珀酰胆碱时,因肌细胞内的钾离子过度释放,可导致高血钾性心脏停搏。

四、术后及心脏并发症

麻醉常伴发高血压和心动过速,最常见于麻醉不完全,但也可能与停用抗高血压药物、低血容量、谵妄和膀胱膨胀有关。如果不能鉴别其可纠正的原因,可应用通常用以控制有心血管疾病患者的血流动力学状态的静脉制剂,如硝酸甘油、拉贝洛尔(柳胺苄心定)或艾司洛尔。低体温及使用挥发性麻醉药可引起寒战。寒战可明显增加耗氧量,这可能是心血管疾病患者不能耐受的。尽管其机制尚不明确,但小剂量的哌替啶可减轻或消除寒战。

有危险因素的患者,术后并发症的发生率较高,如心肌梗死(MI)、肺水肿、恶性室性心律失常及心源性死亡。疼痛、高水平的儿茶酚胺、高凝状态、低血容量、贫血、血管内容量的转移、药物的影响及低水平的监测,都可能导致这些现象的发生。最近的一项前瞻性研究提示,术中和术后住院期间,防止低温,并避免使用β肾上腺素能阻滞药,可以降低高危患者并发症的发生率。

传统上,患者从麻醉监护室转出后,麻醉医师对患者的术后处理没有起主要作用。随着多学科控制疼痛服务的发展,包括硬膜外止痛和患者自控镇痛,这种现状已经改变。如上所述,关于局部麻醉和更有效的术后止痛,能否降低发病率和死亡率还有争议。可以想象,更有效的术后止痛减少了应激反应对身体的有害作用。未来降低围手术期危险的努力方向,可能要集中评估围手术期更有力的血流动力学作用、止痛药和抗凝治疗。

五、结　　论

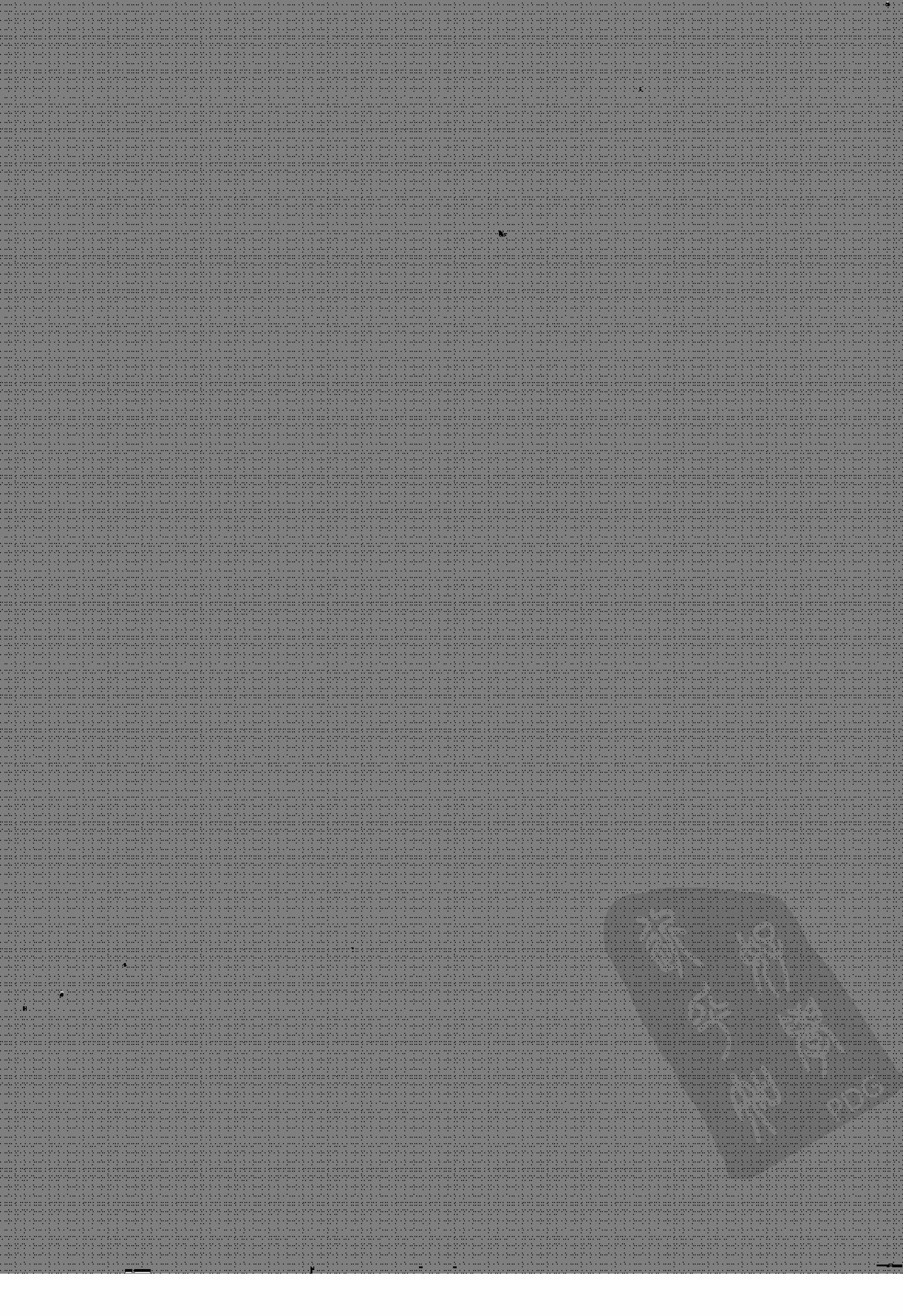
对有心血管疾病的患者进行最佳的围手术期护理,是麻醉学家、外科医师和心血管病专家/内科医师的共同责任。任何一个麻醉药或技术,都有产生潜在的副作用、有降低心血管疾病患者安全限度的可能性。麻醉学家的职责是,从手术前的评价中获得精确、相关的信息,应用适当的监护技术,选择一个适合于计划手术和患者条件的麻醉技术,处理血流动力学的变化和调整围手术期止痛药的需要量。因为需行手术的患者中,心血管疾病的发生呈上升趋势,所以,术前检查和术后监测越来越复杂,心血管病专家和麻醉学家的密切交流将更重要。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第十四篇

系统性疾病与心血管病



第 84 章 结缔组织疾病与心血管系统

William C. Roberts/Robert A. O'Rourke/Jose F. Roldan

（孟庆义 译 杨兴生 校）

一、遗传性结缔组织疾病 / 1949
(一)马方综合征 / 1949
(二)埃勒斯-唐洛斯综合征 / 1953
(三)弹力纤维性假黄瘤 / 1953
(四)成骨不全 / 1954
(五)主动脉环扩张 / 1954
(六)家族性动脉瘤 / 1954
(七)高胱氨酸尿症 / 1955
二、非遗传性结缔组织疾病 / 1955
(一)系统性红斑狼疮 / 1955
(二)类风湿关节炎 / 1958
(三)强直性脊柱炎 / 1959
(四)心血管梅毒 / 1959
(五)系统性硬化病 / 1960
(六)心脏原发性系统硬化病 / 1961
(七)多肌炎和皮肌炎 / 1963
(八)结节性多动脉炎 / 1963
(九)巨细胞(颅、颞、肉芽肿)动脉炎 / 1965
(十)Churg-Strauss 综合征 / 1965
(十一)抗磷脂抗体综合征 / 1965

称为结缔组织疾病的，包括一组遗传性异常情况和一组非遗传性获得性疾病。与心血管疾病有关的遗传性结缔组织病包括：马方综合征(Marfan syndrome，MS)、埃勒斯-唐洛斯综合征(Ehlers-Danlos syndrome，EDS)、弹力纤维性假黄瘤((pseudoxanthoma elasticum，PXE)、成骨不全(osteogenesis imperfecta，OI)、主动脉环扩张(annuloaortic ectasia)和家族性动脉瘤(familial aneurysms)。可有主要心血管受损的非遗传性结缔组织病，包括：系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus，SLE)、结节性多动脉炎(polyarteritis nodosa，PN)、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis，RA)、强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis)、系统性硬化病(systemic sclerosis，SS)、多肌炎和皮肌炎、巨细胞动脉炎、丘-施二氏综合征(Churg-Strauss syndrome)、抗磷脂抗体综合征和可能还有梅毒。

一、遗传性结缔组织疾病

(一)马方综合征(Marfan syndrome，MS)

1. *流行病学* 典型的马方综合征的患病率约为 5/10 万，无性别、民族和种族差异。因为综合征的表现呈极大的不均一性，实际的患病率可能高达 1/万。马方综合征呈常染色体显性遗传，外显率高。但有 25%～30%的人没有阳性家族史，似乎是由于新的突变。

2. *分子遗传学* 马方综合征患者，第 15 对染色体的原纤维蛋白 1(FBN1)基因有缺陷，已报告和未报告的突变(涉及几种类型)有 125 种(见第 72 章)。几乎每个遗传性家族，在原纤维蛋白基因上有独特的突变，最普通的单突变，仅出现在 4 个不相关的家系中。基因内的多相性和大的基因，妨碍了用常规的突变筛查方法，以确定马方综合征的诊断。

3. *临床表现* 即使在同一个家庭中，马方综

合征(MS)也有相当多的不同的临床表现。特征性地涉及眼、骨骼和心血管系统。马方综合征的4个主要表现包括:阳性家族史;晶状体异位;主动脉根部扩张或夹层;硬脊膜扩张。其他许多马方综合征相对较轻的表现,在一般人群中患病率较高。这些表现包括二尖瓣脱垂(MVP)、早期近视、脊柱侧凸和关节过度伸展。MS的其他表现包括:胸前部畸形(特别是不对称漏斗胸或鸡胸)、肢体细长[蜘蛛足样指(趾)]、身材高而体重低(见图12-7)、腭弓高而窄、近视、纺锤状的升主动脉瘤(主动脉环扩张)伴主动脉反流(图84-1)及(或)主动脉夹层。二尖瓣反流由许多原因引起:包括二尖瓣脱垂、二尖瓣环扩张、二尖瓣环钙化、二尖瓣乳头肌腱断裂、乳头肌功能障碍或感染性心内膜炎。

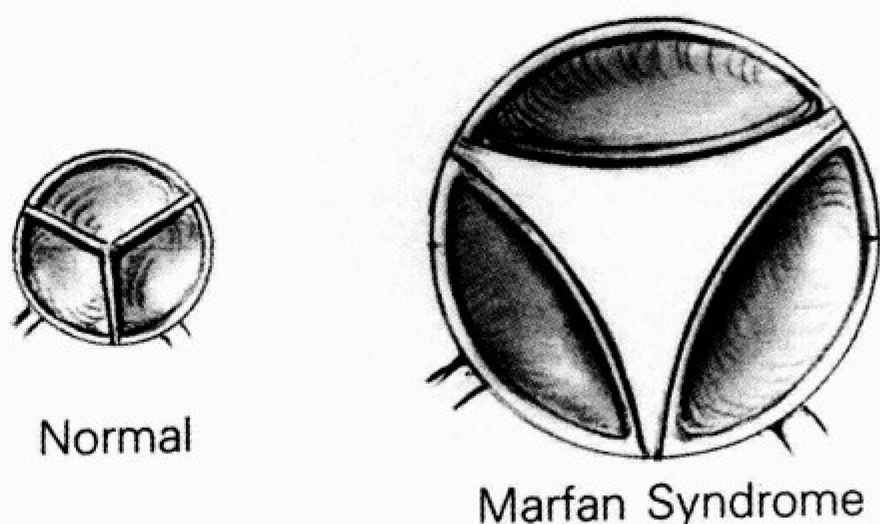


图84-1　马方综合征患者主动脉瓣反流的机制

在一级亲属中肯定无病史者,则诊断必须需要包括至少有一项骨骼受累的主要临床表现和至少两项其他系统的表现。如一级亲属中至少有一项肯定的病史,诊断必须包括至少两个系统受累的主要临床表现。主要临床表现仍有所不同,这决定家族的表现类型。

超声心动图检查显示,近60%成年MS患者有二尖瓣脱垂,约70%成年患者可见主动脉根部扩大。已有人提出,马方综合征和二尖瓣脱垂是作为马方综合征一个连续型的一部分。

4. 一般评价　除了仔细地记录个人和家族病史及体格检查之外,应该测量患者的身高、两臂伸展距离、足底至骨盆的距离。应进行眼的裂隙灯检查和心电图检查。马方综合征患者,每年至少应进行一次体检,经胸廓的超声心动图(TTE)。酌情进行经食管超声心动图(TEE)或磁共振成像检查。如果诊断明确或可能,应考虑通过TTE对一级亲属进行筛查。对所有患者都应给予遗传咨询,精神咨询有时也是有用的。如果患者发生提示主动脉近端变宽之证,应重复TTE检查,或在某些情况下,应进行多次TEE检查。诊断明确或怀疑马方综合征的患者和证实有二尖瓣功能异常者,在进行任何外科手术前,应给予标准的抗生素治疗,以预防感染(见第81章)。

5. 处理　马方综合征患者须避免等长用力、突然用力或持续用力;竞技体育潜水和创伤。有主动脉扩张及主动脉或二尖瓣反流者,应避免竞争性的体育运动。无主动脉扩张、主动脉或二尖瓣反流者,允许进行中低强度的静态运动和低强度的动态运动,诸如保龄球、高尔夫和箭术。所有马方综合征患者(包括儿童),应使用β-受体阻滞药,以延缓主动脉根部扩张的增加。虽然最佳剂量还不确定,有人提出可给予临床能耐受的最大剂量。尽管目前没有完成随机对照,但选择性β_1受体阻滞药应优先使用。阿替洛尔似乎是此条件下最常使用的,每日2次。

对无症状,不同程度增大的主动脉瘤患者,已推荐行修复术。有人提倡主动脉直径≥55mm(60mm)或主动脉直径达到未受累远端的2倍时应进行修补。有些患者主动脉根部<50～55mm时形成主动脉夹层,直径在55～60mm时,一般推荐进行外科修复。

MRI检查发现主动脉根部不对称，可能是诊断未预料到的主动脉根部夹层的重要临床表现。

早期外科手术的指征包括：有主动脉夹层或破裂的阳性家族史；严重的主动脉反流或二尖瓣反流，系列地超声心动图检查显示主动脉根部进行性扩张，须进行腹主动脉或脊髓外科手术，计划妊娠。大多数患者，升主动脉和动脉瓣被替换，及包括冠状动脉口在内的主动脉部分的再植，但也有一些例外。40例接受冠状动脉移植术的马方综合征患者，有43%发生冠状动脉口的动脉瘤。术后每年进行MRI对整个主动脉进行评估是有益的。

对需要二尖瓣手术的患者，瓣膜修复通常较瓣膜置换优先考虑，虽然，由于腱索大量断裂、环的大片钙化或大的扩张而使修复几乎总是不太可能。

6. 预后　早先的研究表明，患者的平均寿命减少35%，通过β-受体阻滞药、抗生素预防感染性心内膜炎与主动脉和瓣膜的外科手术治疗，患者寿命可能已经得到显著延长。青少年或成年最常见的死亡原因是没有纵向剥离的升主动脉梭形动脉瘤破裂(图84-2)；升主动脉夹层破裂；主动



图84-2　38岁男性患者的心脏和主动脉，患者直到死亡前5个月才出现劳力性呼吸困难

左上．表面观；AO. 升主动脉；RCA. 右冠状动脉；PT. 肺动脉干；Aneurysm：动脉瘤。左下．近观，肺动脉收缩引起的大块的主动脉瘤。LCA. 冠状动脉左主干；动脉瘤没有累及升主动脉的远侧部。中下．心脏和主动脉去除前半部分后的观察。主动脉右侧部的断裂致死亡，血液从左心室连接主动脉壁处喷出(箭头所指)。动脉瘤主要向右侧膨胀。右下．升主动脉多处愈合性撕裂的特写。一处先前不完全撕裂破裂贯穿其中。胸部X线正位片(中上)和侧位片(右上)示升主动脉大块的膨胀

脉和(或)二尖瓣反流引起的充血性心力衰竭(图84-3)。主动脉瘤壁基质的组织学主要特征是弹性纤维大量丢失(图84-4)。主动脉瘤或主动脉夹层的诱发因素有高血压;主动脉缩窄;妊娠和创伤。马方综合征儿童最常见的死亡原因是严重的二尖瓣反流(图84-5)。

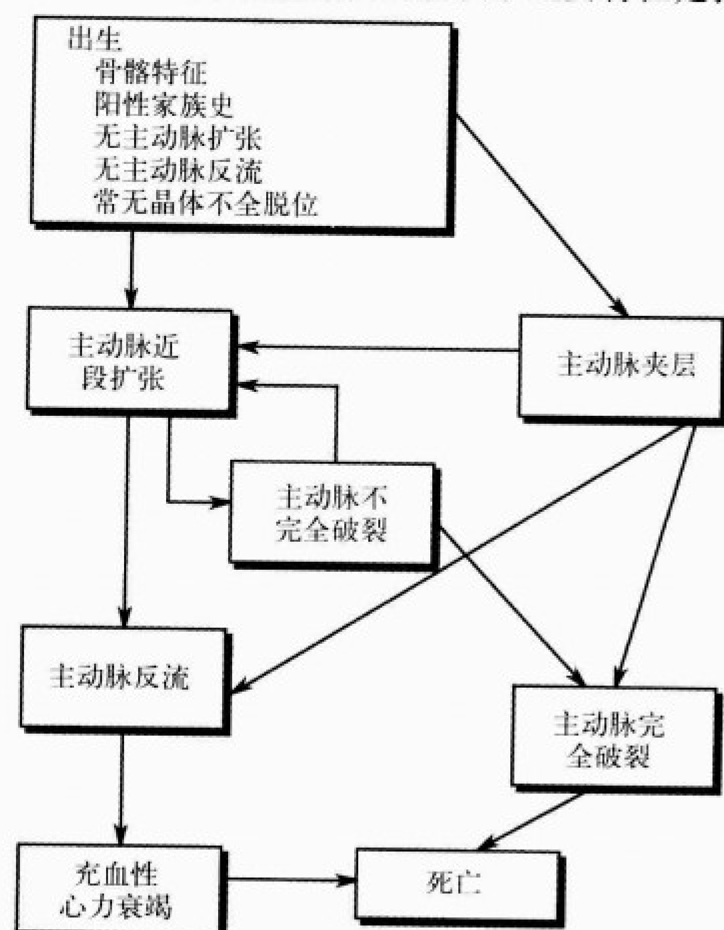


图 84-3 马方综合征心血管并发症的进展

7. 妊娠 马方综合征女性患者妊娠时,应被告知其胎儿有近50%遗传的危险性。女性患者如果伴有中、重度主动脉反流或主动脉根部直径超过40mm,应被告知胎儿早产死亡的危险性将大大增加。主动脉根部直径<40mm的患者,通常能够较好的耐受妊娠,但由于妊娠,主动脉夹层的危险性将增加。β-受体阻滞药至少从妊娠中期开始使用,使用选择性$β_1$-受体阻滞药更加有益。

妊娠期间,依据最初的检查发现,每6～10周应行TTE检查。首选硬膜外麻醉,行侧卧位阴道分娩,镊子或吸引助产用来缩短第二产程。子宫收缩时血压增高,应使用β-受体阻滞药预防。应预先想到产后出血的可能。妊娠期间如果须行主动脉外科手术,此时一旦证实患儿已成熟,剖宫产手术应在胸外手术前或在手术中同时进行。

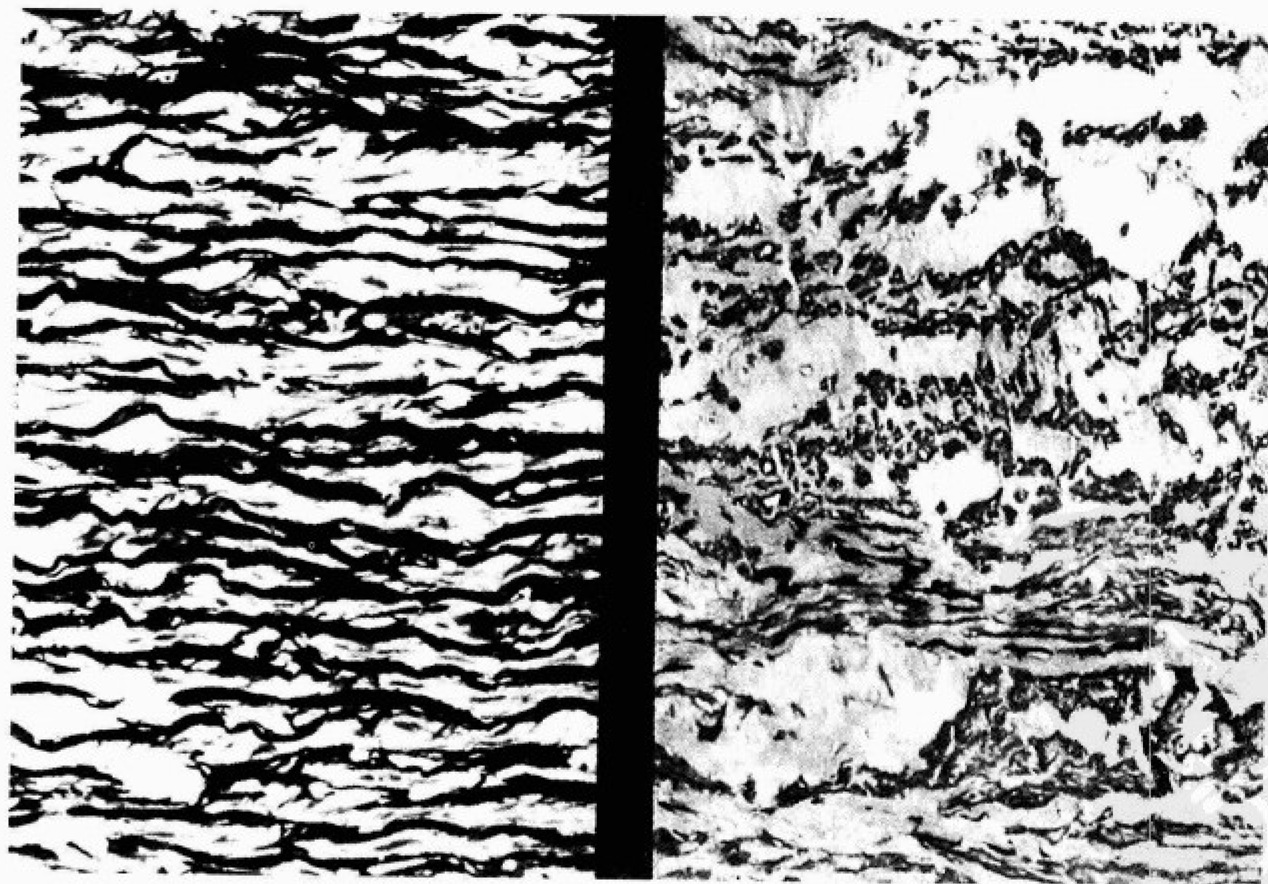


图 84-4 显微镜示正常人升主动脉壁和类似升主动脉瘤壁组织

左. 正常人升主动脉壁的显微镜下观。右. 类似的升主动脉瘤壁的组织学研究(Movat染色),示弹性纤维真性缺乏,取材于35岁女性马方综合征患者

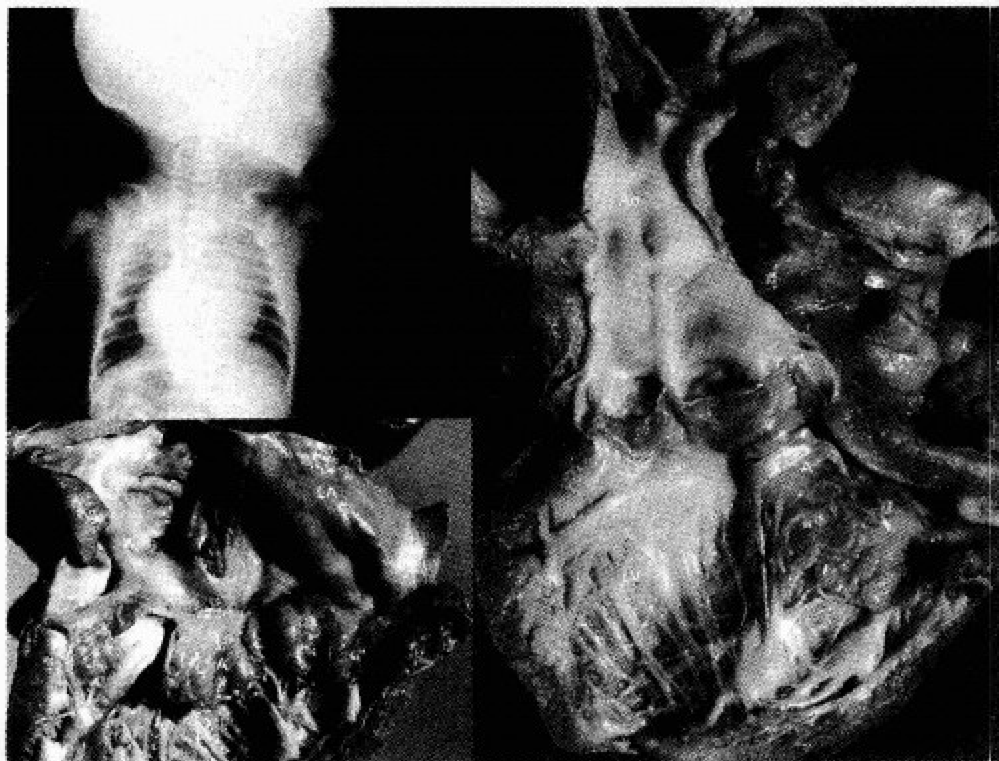


图 84-5　先天性二尖瓣和三尖瓣脱垂

取材于出生 2d 的男性患者，长的指(趾)、高腭弓、心前区收缩期 3 级杂音(二尖瓣反流的典型表现)。心脏扩大(左上)，死于充血性心力衰竭。尸体剖检，升主动脉(Ao)内膜有皱(右)说明下面的基质早期异常。展示的是主动脉、主动脉瓣和左心室(LV)。A. 二尖瓣前叶。左下．开放的左心房(LA)、二尖瓣和左心室(LV)。二尖瓣瓣叶横向、纵向均增长。左心房扩大

(二)埃勒斯-唐洛斯综合征

埃勒斯-唐洛斯(埃唐综合征)综合征(Ehlers-Danlos syndrome，EDS)是一组包括若干种不同类型的结缔组织疾病，主要特征有：皮肤脆弱、易损伤、容易擦伤、“香烟纸”样伤疤、皮肤延展性过度、多发瘀斑和关节活动过度(见图 84-5)。由于原先的分类太复杂，于 1997 年制定一个新的简单化分类法，将埃勒斯-唐洛斯综合征分为 6 种临床类型：①经典型；②活动过度型；③血管型；④脊柱后凸型；⑤皮肤松弛型(arthrochalasia)；⑥皮肤脆裂症型(dermatosparaxis)。

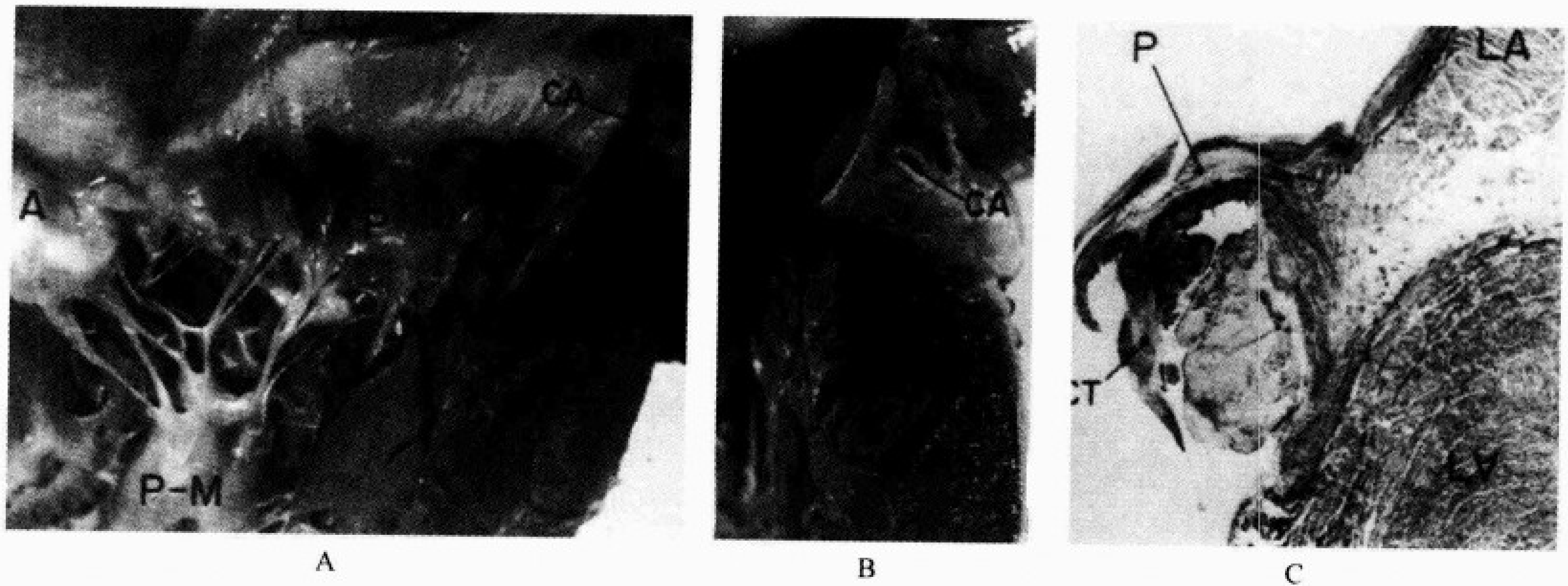
许多类型的埃勒斯-唐洛斯综合征，有不同的临床表现、遗传方式和自然史(见第 72 章)。血管型，Ⅲ型 EDS，心脏、心脏瓣膜、大血管和较大的传导动脉都可能累及。埃勒斯-唐洛斯综合征的心血管异常包括：主动脉或大动脉自发性破裂、冠状动脉瘤或颅内动脉瘤、动静脉瘘、二尖瓣和三尖瓣脱垂、主动脉根部扩张、主动脉窦(瓦尔萨窦)扩张、主动脉反流、肾动脉瘤、高血压和心肌梗死。

(三)弹力纤维性假黄瘤

弹力纤维性假黄瘤(pseudoxanthoma elasticum，PXE)是一种罕见的遗传性疾病，特征是矿物质沉降剂在弹性纤维中进行性地聚集，特别是在皮肤、脉络膜和血管中。弹力纤维性假黄瘤可通过常染色体隐性方式遗传，也可以常染色体显性方式遗传。估计患病率约为 1/16 万(见第 72 章)。

弹性纤维的改变引起皮肤、眼、胃肠道和心血管的临床表现。皮肤的病变被描绘成“拔毛的鸡”。典型的表现为黄色的斑疹或丘疹引起粗糙的、鹅卵石样构造，最大的在颈部两侧、腋窝、肘窝、腹股沟和腘窝的屈侧形成多余的皮肤襞(图 84-6)。视网膜的变化包括：有斑点的橘皮样色素沉着、视网膜血管样条纹症，视网膜出血和圆盘状玻璃疣发病率增加。视网膜血管样条纹症发生在视网膜后面的脉络膜，PXE 患者中，发病率为 85%，一般 20 岁以后发病。此症也常发生在许多其他疾病，包括马方综合征、埃勒斯-唐洛斯综合征、佩吉特病(Paget 病)和镰状细胞性贫血，但在弹力纤维性假黄瘤中最常见。

现在认识到，弹力纤维性假黄瘤患者中，基因 ABCC 6(R1141X)突变，与PXE患者冠心病的发



A　　B　　C

图 84-6　系统性红斑狼疮患者 Libman-Sacks 心内膜炎一例

A 和 B. 左心房(LA)和左心室(LV)是开放的。B 和 C. 后叶(P)下方出现的连接纤维疣在临床上常常是不活动的。A. 二尖瓣前叶；CA. 冠状动脉左旋支；P-M. 后中乳头肌；CT. 腱索

生率增加密切相关。在一项 441 例患者的研究中，发生冠脉事件的差异率为 4.23(可信限为：1.76～10.20，$P=0.001$)。

中动脉的中层可能有钙质沉着。冠状动脉、脑动脉、胃肠动脉、肾动脉和周围动脉可出现类似门克伯格(Monckeberg)动脉硬化的血管沉着和类似典型动脉粥样硬化斑块的内膜斑块。也可发生心绞痛和心肌梗死。

在弹力纤维性假黄瘤中，不常见但相当特殊的病变是，出现在心室、心房和房室瓣的心内膜壁的钙质沉着。二尖瓣狭窄和二尖瓣脱垂也已有报告。用外科手术消除心内膜壁的钙质沉着已有报告，且效果不错。出血可以发生在胃肠道系统、子宫、关节和膀胱。避免使用阿司匹林可能预防一些出血性并发症。因在冠状动脉移植术中作为旁路的动脉可能发生内弹力层的钙化，故不宜应用动脉作为旁路。

(四)成骨不全

因为轻微的外伤就易使成骨不全(osteogenesis imperfecta，OI)患者发生骨折，故也叫脆骨病。成骨不全是一种罕见的遗传性结缔组织病，患病率为 4～5/10 万，为常染色体显性遗传并有不同的外显率。80 多个不同的突变基因已被确定出现在形成Ⅰ型胶原蛋白的双链上。Ⅰ型胶原蛋白是骨、皮肤和肌腱细胞外基质的主要结构蛋白。成骨不全症的临床严重性，差异很大，轻型者可能未被发现，重者在围生期死亡。成骨不全症，大多数症状表现在骨、眼、耳、皮肤和牙齿。骨本身的表现就有很多种，包括身材矮小、子宫内骨折、严重的骨质疏松和严重的骨脆性、反复骨折和长骨弓形突出。眼和耳的改变包括蓝色巩膜、视网膜出现血管样条纹症和听力丧失。皮肤和牙齿的改变导致易被擦伤和偶尔的牙本质发育不全。出血危险性也可能增加。治疗成骨不全症骨表现的主要进展是周期性使用双膦酸盐。

心血管表现包括主动脉瓣反流、主动脉根部扩张、主动脉夹层和二尖瓣反流。虽然大多数患者需要行二尖瓣置换，对严重的二尖瓣反流患者，偶尔可行二尖瓣修复和重建。因为组织薄弱易碎和伤口愈合不佳，二尖瓣置换术相当困难。还有些患者尽管术前出血时间和凝血试验正常，但术中出血增加。

(五)主动脉环扩张

主动脉环扩张(annuloaortic ectasia)是升主动脉窦和近端管状部分梨形扩张，常常是马方综合征的一部分。经常导致主动脉瓣反流，部分或完全的升主动脉撕裂，或两者同时存在。一些主动脉环扩张患者是家族性的，没有马方综合征的其他特征。遗传和分子生物学的变化还未确定，显微镜下观，升主动脉中层弹力纤维严重丢失。

(六)家族性动脉瘤

已经报道有各种不同类型的，累及心血管结

构的家族性动脉瘤（familial aneurysms），包括家族性主动脉夹层、家族性室间隔动脉瘤、家族性颈动脉瘤和家族性颅内动脉瘤。至今，还未确定这些是遗传性结缔组织疾病。

（七）高胱氨酸尿症（homocystinuria）

见第 72 章。

二、非遗传性结缔组织疾病

后天获得性或非遗传性自身免疫或结缔组织疾病，代表着关节炎和风湿病的一个亚组。这些疾病是全身性的，通常与弥漫的脉管系统异常相关联，特征是皮肤、关节、肌肉和诸如胸膜和心包此类结缔组织内层的炎症病变。累及肾脏、脑和心脏者，多数后果最严重，常常致命。后天获得性结缔组织疾病可主要累及心脏的，包括系统性红斑狼疮、结节性多动脉炎、巨细胞性动脉炎、风湿性关节炎、强直性脊柱炎、多肌炎和皮肌炎和系统性硬化病，还可能有梅毒（表 84-1）。尽管某些免疫遗传因素已经确认，但病因学尚不明确。

表 84-1　非遗传性结缔组织疾病的主要心脏表现

疾病	心包	心肌	心内膜	冠状动脉
系统性红斑狼疮	++	+	++	+/−
系统性硬化病	+	++	0	++
结节性多动脉炎	+/−	+	0	++
强直性脊柱炎	0	+/−	++	0
类风湿关节炎	++	+	+	0
多肌炎/皮肌炎	++	++	+/−	+/−

++：累及的主要部位；+：可以累及，但较少；+/−：很少累及；0：不累及

（一）系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）是最常见的自身免疫性疾病之一。各地区和各种族均可发病，黑人和育龄妇女更易发病，黑人比白人病情严重。SLE 易发生在女性和<40 岁的人群中，女性与男性发病之比为 8∶1。在美国，SLE 的年发病率约为 8/10 万，患病率约为 1/2 000。SLE 危险性增加与下列人类主要组织相容性位点抗原（HLA）有关：HLA-B8、HLA-DR2、HLA-DR3、HLA-DR5、HLA-DR7、HLA-DQ 和在 C2 和（或）C4 上的亚等位基因。补体系统的遗传缺陷，亦即补体 C1q、C2、C4 和 C8 缺乏的个体，易患 SLE 和类 SLE 样病症（见第 72 章）。

SLE 的炎症性过程累及多器官系统，包括：皮肤、关节、肾脏、脑、心脏和所有浆膜。临床表现不同，取决于累及器官系统。发热、关节炎和关节痛、皮疹（见图 12-21）和胸膜炎是 SLE 的一般早期征象。

系统性红斑狼疮的免疫异常已有良好的特征性，尽管临床表现多变，也能够作出诊断。典型的血清学异常包括：出现抗核抗体（ANAs）、抗血清 DNA 抗体阳性、抗 Smith 抗体阳性、抗核糖核蛋白抗体（抗－RNP）阳性和低补体血症（低血清 C3 和 C4）（见第 72 章），常出现，但特异性较低的抗体包括：抗胞质抗体、抗心磷脂（IgGaCL）抗体、抗磷脂（aPL）抗体和类风湿因子。大多数 SLE 患者血清补体减低，而其他结缔组织疾病（如风湿性关节炎、结节性多动脉炎、系统性硬化病和播散性感染）血清补体通常正常或升高，所以，这一血清试验可能有助于 SLE 的诊断。某些 SLE 患者，更可能出现抗磷脂（aPL）抗体升高，特别是那些伴有下列病症：再发静脉血栓、血小板减少、习惯性流产、溶血性贫血、网状青斑、小腿溃疡、动脉闭塞、横贯性脊髓炎及肺动脉高压者。心脏的异常可更常出现在 aPL 或抗心磷脂抗体滴度增加的患者。

虽然 SLE 可能出现急性、暴发性的过程，但

一般具有慢性病程的特征，可有病情加剧及缓解史，10年生存率超过80%。肾炎和癫痫发作使生存率大约降低2倍。SLE患者常见的死亡原因有急性肾功能衰竭、中枢神经系统疾病、并发感染、感染性心内膜炎及冠心病(后详)。

1. 心脏的累及　大约25%的系统性红斑狼疮患者累及心脏。除了瓣膜增厚或疣状物、二尖瓣反流或主动脉瓣反流(偶见狭窄)外，可能还有心包增厚和(或)渗出、左心室局部或整体收缩或舒张期功能障碍和肺动脉高压症。SLE引起的瓣膜反流或狭窄，都需要瓣膜置换。目前，还不清楚是否抗磷脂(aPL)抗体滴度升高患者中，心脏异常更为常见。一般而言，SLE患者的瓣膜病虽然常见，但显然与是否出现aPL抗体无关。

2. 心包炎　系统性红斑狼疮可引起心包、心内膜、心肌和冠状动脉异常的全心炎。通过临床上超声心动图的观察或尸检，心包受累最常见。活动性SLE患者，在某个时候，半数可出现心包积液。活动性或急性心包疾病的体征可以早于(约5%)SLE的其他临床体征。大多数SLE患者，受累心包在临床上处于静止状态，一旦出现临床症状，往往是良性病程。心脏压塞可能发生，如患者出现不能解释的静脉充血体征，应考虑心脏压塞的可能。SLE心包疾病可导致心包缩窄或急性心脏压塞，但较为罕见。尽管心包渗出量的多少常常不足以需要进行抽液，但心包积液的血清学研究，有助于SLE心包渗出的诊断。

系统性红斑狼疮心包疾病最常见的类型是弥散性或局灶性黏着或纤维素性沉积。心包液通常含有单核白细胞，偶见红斑狼疮细胞。长期使用抗炎治疗的SLE患者，心包异常的发生率与未行抗炎治疗者相似，但尸检显示，受累程度不广泛，成分是含纤维的而非纤维蛋白的。出现纤维蛋白性心包疾病的SLE患者，特别是伴有极度衰弱或肾衰竭时，增加化脓性心包炎的危险性，且常常致死。

3. 心内膜炎和心瓣膜病　系统性红斑狼疮患者最引人注意的心血管病变是不典型的疣状心内膜炎；于1924年，Libman和Sacks首先描述了此病，在系统性红斑狼疮未被认识以前，被认为是一种系统性疾病。随之将这些病变归因于SLE，几乎全由纤维蛋白组成，虽然可发生在四个心瓣膜中的任何瓣膜的两面，但最常出现在左侧心瓣膜，特别是二尖瓣后叶的心室面(见图84-6)。在组织学上，这些疣状物与非细菌性血栓性非感染性心内膜炎相似，后者常常发生在特别虚弱或癌症的患者。除了Libman-Sacks病变中可能偶见苏木素小体外，要考虑为红斑狼疮细胞的组织学补足物。SLE患者瓣膜中的疣状物(Libman-Sacks病变)，在临床上通常是静止的，但可以活动和引起栓塞，也能够被感染产生感染性心内膜炎。当SLE患者进行有可能引起菌血症的操作时，应谨慎使用抗生素预防感染性心内膜炎(见第81章)。

超声心动图检查，SLE有特征性表现：瓣叶增厚、瓣膜肿块(见第15章)。SLE末期或治愈的疣状心内膜炎，形成一纤维斑块。某些情况下，如果血栓形成的病变特别大，愈合时可能形成局部瘢痕和瓣膜组织变形。愈合型的SLE心内膜炎，可引起瓣膜功能障碍，特别是主动脉瓣反流和(或)二尖瓣反流。

4. 心肌炎　目前还不清楚，未经抗炎治疗(糖皮质激素治疗)的SLE患者的自然病程中，是否会发生急性和(或)慢性炎症细胞渗入心肌细胞间质，和局灶性心肌坏死(即心肌炎)。有几个报告已描述，其临床表现与心肌炎一致，但组织学上，心肌间质炎症细胞伴肌纤维坏死还未被证实。血流动力学和超声心动图已经显示，某些SLE患者，心室收缩和舒张功能均异常。还不清楚这些异常，是由于自身免疫对心肌的侵袭，抑或高血压、冠心病或共存的心包疾病所致(见后)。

5. 冠心病　致命和非致命的急性心肌梗死和冠心病猝死(没有心肌梗死的证据)，可发生在病程的早期，特别是在年轻女性中。对SLE致死的心脏研究表明，接受糖皮质激素治疗2年以上的患者，冠心病的发病率增高。长期接受糖皮质激素治疗的青年女性SLE患者中，加速的冠心病，正日益被认为是发病率和死亡率的首要原因。尽管这种早发冠心病的原因还不确定，但已归咎于糖皮质激素和抗磷脂(aPL)抗体。人们已猜测，SLE病变本身可诱发一种潜在的血管病或动脉炎，促使长期使用糖皮质激素者过早产生动脉粥样硬化。在使用糖皮质激素治疗SLE之前，未有SLE患者中有关冠心病的描述。在一项研究

中显示，SLE患者aPL抗体的增高，与下述疾病紧密相关：左心室（整体或部分）功能障碍、瓣膜（主动脉或二尖瓣）疣状增厚、整个瓣膜（二尖瓣或主动脉瓣）增厚和功能障碍、主动脉反流和二尖瓣反流。活动性狼疮患者可发生冠脉血栓。急性心肌梗死可发生在冠脉造影显示冠状动脉正常的SLE患者。SLE也可引起冠状动脉瘤。现已知道，aPL抗体能促进血小板聚集，并与出现凝固倾向有关，即所谓的狼疮抗凝物综合征。

窦房结动脉壁的炎症（动脉炎）可解释一些SLE患者的节律和传导的紊乱，因其与窦房结和房室结的瘢痕形成有关。

6. 妊娠和新生儿狼疮综合征　新生儿狼疮是一种罕见的疾病，所谓的抗-Ro或Sjögren′s（SSA）自身抗体（主要为免疫球蛋白G，IgG），在妊娠患者体内形成和循环，经过胎盘，引起新生儿狼疮样综合征。从母体被动获得的自身抗体引起皮疹和一过性的全血细胞减少。由于IgG抗体的半衰期为21～25d，所以新生儿狼疮综合征是自限性的。通常在3～6个月恢复，此时所有来自母体的含IgG的抗-Ro自身抗体全部从新生儿循环中清除。一个不幸的例外是先天性心脏完全阻滞，这可能需要置入心脏起搏器。一旦完全性心脏传导阻滞发生，通常是不可逆的。曾报道一例出生时有一度房室传导阻滞的新生儿，6个月后恢复正常。有完全性心脏传导阻滞患儿，超过85%母亲的血清中可检出抗-Ro(SSA)核糖核蛋白复合体抗体。许多患者中，伴随抗-Ro(SSA)抗体，可发现对La (SSB)抗原和U1RNP蛋白颗粒的抗体反应。

大多数新生儿狼疮综合征是一种良性疾病，大多数母体中有抗-Ro(SSA)、抗-La (SSB)和抗-U1RNP抗体的婴儿，也不会发展为新生儿狼疮。抗-Ro(SSA)、抗-La (SSB)和抗-U1RNP抗体阳性的SLE孕妇，生下新生儿狼疮和先天性心脏传导阻滞婴儿的危险性＜3%。此类孕妇产下的新生儿，有新生儿狼疮但无先天性心脏传导阻滞的危险性，可能高达1/3。来自母亲抗-Ro抗体介导的新生儿狼疮综合征，可发生在无明显症状的SLE母亲，这些母亲可符合或不符合SLE诊断标准，抗核抗体试验可阳性也可阴性。

新生儿狼疮综合征伴有先天性心脏传导阻滞患儿，在妊娠23周左右可出现心动过缓，藉此可诊断。致病的抗-Ro抗体向胎儿心脏内的Ro(SSA)/La (SSB)抗原被动转移并结合，可引起新生儿传导异常的心脏损害。还不清楚这些IgG抗-Ro抗体，仅仅代表临床标记物或是致病因素。所有有先天性心脏传导阻滞患儿的母亲，HLA-DR3均为阳性。如果母亲HLA-DR3阳性，且循环中有IgG抗-Ro抗体，则新生儿无论HLA-DR是否阳性，都是危险的。

新生儿狼疮综合征已报告的其他心脏异常包括：右束支传导阻滞、二度房室传导阻滞、2∶1房室传导阻滞、动脉导管未闭、卵圆孔未闭、主动脉缩窄、法洛四联症、房间隔缺损、右心室发育不全、室间隔缺损、肺动脉瓣发育异常、二尖瓣和三尖瓣反流、心包炎和心肌炎。这些患者绝大多数最终都要置入起搏器。

系统性红斑狼疮的患者怀孕时，应尽早进行血清抗-Ro(SSA)抗体检测。对已确诊先天性心脏传导阻滞患儿的产前治疗包括：给予泼尼松或地塞米松；从妊娠23周开始进行血浆置换，虽然大多数效果不明显，心脏传导阻滞仍存在。还不清楚，积极的抗炎治疗，以减少患儿全身性损伤与降低循环中抗-Ro(SSA)抗体滴度两者，是否对胎儿心脏结果有所不同。胎儿超声心动图有助于随访病情的进展，并有助于识别左心室收缩功能减弱、心脏增大、三尖瓣反流和心包积液。

地塞米松和血浆置换两者都不能使宫内胎儿的三度传导心脏阻滞逆转。但糖皮质激素可能有助于抑制伴有炎症反应胎儿的胸膜，心包积液或腹水。预产期母亲，临床上严密监测很重要，因SLE病情有加剧的危险。如果胎儿出现心动过缓，应推荐子宫内治疗方法尽可能的长，以利胎儿的成熟。超声影像可用于评估心脏功能异常的程度。分娩后，新生儿专家应着手准备置入心脏起搏器。新生儿狼疮综合征其他所有的临床表现和实验室特征[除外完全性心脏传导阻滞和(或)类似的严重胎儿心脏病]在出生后的最初几个月都缓慢逐渐消失。在一项研究中显示，1/3有自身抗体相关的先天性心脏传导阻滞婴儿患者，在出生早期死亡，大多数存活者需要起搏器。

与以前生过有先天性完全性心脏传导阻滞患儿的母亲一样，心脏抗-Ro抗体阳性的SLE女

性，妊娠期间应严密监测。应记住，抗-Ro抗体阳性，妊娠的大部分时间内未曾有过胎儿心动过缓的孕妇，生产的新生儿，发生先天性完全性心脏传导阻滞罕见。新生儿皮肤狼疮综合征是良性和一过性的。生产过先天性完全性心脏传导阻滞患儿的母亲，通常长期预后良好，再次妊娠时小儿发生先天性心脏传导阻滞的危险性低。正常心率的SLE母亲生产的新生儿，不太可能有重要的房室传导异常。

抗-Ro抗体阳性的成年SLE患者，心肌炎和心脏传导异常的临床发病率，较抗-Ro抗体阴性患者或健康成人高，但抗-Ro抗体在成年SLE患者引起心脏传导阻滞中的作用还不清楚。

7. *累及心脏的副作用* 系统性红斑狼疮患者临床上发生的严重的心脏问题，大多数是继发性的。高血压在SLE患者中常见，特别是伴有肾疾病和长期使用糖皮质激素治疗的患者，是心脏扩大和心衰的一个主要原因。肺动脉高压也常见，在一项随访5年的研究中，50%SLE患者有肺动脉高压。严重肾衰竭患者，可发生尿毒症性心包炎。在长期接受糖皮质激素治疗的青年女性SLE患者中，早发或加速进展的动脉粥样硬化已经为人们所认识。

8. *治疗* 系统性红斑狼疮心血管症的治疗是治疗原发疾病，包括：非类固醇类抗炎药物(NSAIDs)、糖皮质激素；重症患者使用硫唑嘌呤和环磷酰胺等细胞毒性制剂。应用标准方法治疗高血压、充血性心力衰竭和心律失常。SLE引起的瓣膜病需要瓣膜置换。心脏压塞需使用大剂量的类固醇、心包穿刺放液术或设置一个心包窗口，但可能会再发渗出或心包增厚。加速的动脉粥样硬化产生的早发心血管事件可导致猝死或心肌梗死。抗疟疾药羟氯喹降低SLE患者血清胆固醇水平，可减少心肌缺血性损伤。在长期接受糖皮质激素治疗的SLE青年女性中，使用抗疟疾药(如羟氯喹)作为预防药，以预防早发或加速进展的动脉粥样硬化可能有益。尽管还没有研究证明有益，小剂量阿司匹林和羟氯喹常在长期接受糖皮质激素治疗的SLE患者中使用。

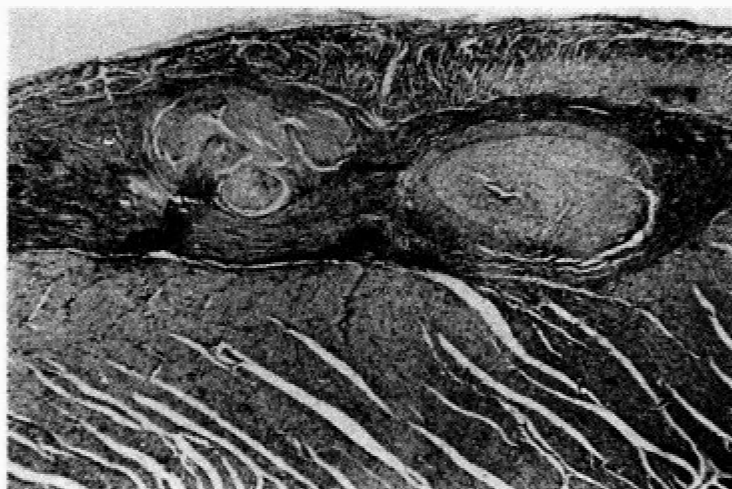
(二)类风湿关节炎

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis，RA)是最常见的结缔组织疾病，特点是慢性的滑膜炎症和增生，导致关节侵蚀变形。关节症状贯穿整个病程，手和腕的对称性受累最多见，上下肢的其他关节、颞下颌关节和胸锁关节也可受累。类风湿关节炎全身和关节外的主要表现包括：皮下类风湿结节、体重减轻、慢性贫血和胸膜炎。肺炎和坏死性血管炎少见，发生于长期，疾病严重的患者。与先前的流行病学研究相反，新的资料提示类风湿关节炎的死亡率增加。

一项前瞻性研究，比较了既往患有冠心病的类风湿关节炎和无类风湿关节炎两组患者，心肌梗死和脑血管事件的发病率，发现在类风湿关节炎患者组，血管事件的发病率和死亡率均较高。RA患者动脉粥样硬化的发生速率似乎增快。炎症的生化标记物与颈动脉粥样硬化斑块有很强的相关性。

1. *心包受累* 在RA中少见，但形式多样。约50%的RA患者发生弥散的、非特异性的纤维性心包炎，临床上通常无症状，易被胸膜炎和关节疼痛所掩盖。心包疾病常为良性，但可发生大量渗液，此时需要心包穿刺放液。心包缩窄很少需要心包切除术。在47例随访10年的RA患者中，有4例发生缩窄性心包炎，心包切除术后组织病理学发现，符合慢性纤维化的心包疾病。在另一项报告中，有缩窄性心包炎的RA患者，较无心脏缩窄的RA者病程更长、病情更严重、功能级别更低、关节外表现更多。心脏缩窄的临床表现包括：呼吸困难、水肿、胸痛和奇脉。慢性有症状的心包炎需要糖皮质激素治疗。RA患者的心包疾病可降低存活率，特别是老年患者以及伴有其他心脏疾病、更多的关节外表现、颈静脉扩张和平均体循环血压较低者。类风湿心包疾病患者心包内，可有CD8阳性型淋巴细胞浸润，提示这些细胞在心包疾病的发展中起一定作用(见第80章)。

2. *心肌和心内膜受累* 类风湿结节局灶性地浸润心脏非常少见，包括心肌和四个心脏瓣膜(图84-7)。这些结节可以不产生任何症状，但如果广泛存在或在重要部位，可以危害心脏功能。类风湿结节可以从心内膜壁突入心腔形成腔内的团块。类风湿结节在瓣叶发展可导致轻微的瓣膜反流，如果结节坏死致瓣叶穿孔，可引起严重的瓣膜反流。RA患者尸检的研究已估计，这种瓣膜浸润的发病率为1%～2%。虽然极不常出现，但



A



B

图 84-7 结节性多动脉炎

多动脉炎中坏死性血管炎影响壁内和壁外的冠状动脉。A. 壁外的冠状动脉；B. 壁内的冠状动脉。壁内的动脉表明坏死性动脉炎和炎症累及血管的全层

RA 累及心脏可导致心律失常和传导紊乱，包括完全性心脏传导阻滞和充血性心力衰竭。对 39 例 RA 患者超声心动图研究发现，25%有左心室功能异常。RA 患者可能并发有急性心肌梗死。

3. *治疗* 由于大多数 RA 的心脏病变在临床上是静止的，因此还不能肯定，特殊的治疗可用于累及的心脏。这些治疗包括非甾体消炎药、甲氨蝶呤、来氟米特、糖皮质激素和肿瘤坏死因子-α 阻滞药(TNF-α)、肿瘤坏死 α 抗体等新的药物。类风湿心包疾病引起心脏缩窄的治疗包括：尝试性的静脉给予大剂量糖皮质激素(如甲泼尼龙)和(或)外科治疗。心包穿刺术仅用于急救过程中。

(三)强直性脊柱炎

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一组血清阴性脊柱关节病中的一个原型实例。特征是：脊柱进行性的炎症病变，导致慢性背痛、背部脊柱后凸畸形(见图 12-24)；进展期出现肋脊和骶髂关节融合和脊柱固定。男性多于女性，发病比例约为 9:1，通常青年首次发病，病情慢性可迁延 20～30 年。90%白人和 50%黑人的强直性脊柱炎患者，可发现组织相容性抗原 HLA-B27。HLA-B27 也与其他血清阴性的关节炎相关，如：反应性关节炎(以前叫 Reiter 综合征)、克罗恩病、溃疡性结肠炎和银屑病关节炎。

1. *心脏受累* 强直性脊柱炎的心血管疾病，典型的见于外周关节严重受累和长期患病者，形成一种硬化性的炎症性病变，通常它局限在主动脉根部区域。炎症性过程立即向主动脉瓣上下扩展，引起典型的主动脉瓣反流(图 84-8)。当炎症性过程扩展至主动脉瓣下方时，可浸润二尖瓣的基底部(与主动脉瓣连接)，引起二尖瓣反流。炎症病变扩展到室间隔的头端部分，随即波及尾端的主动脉瓣，可引起心脏传导紊乱。也可能发生心室舒张期功能障碍。

主动脉瓣反流是强直性脊柱炎的主要临床表现，发生在约 5%的患者中。病程 10 年的强直性脊柱炎的患者，仅 2%有主动脉瓣反流临床表现；病程在 30 年者，主动脉瓣反流发病率增加 5 倍。同其他血清阴性脊柱关节病，如反应性关节炎和银屑性关节炎等一样，强直性脊柱炎可伴有主动脉根部炎症病变。

2. *治疗* 强直性脊柱炎的药物治疗，主要用来直接缓解背部疼痛和不适。肿瘤坏死因子 alpha(TNF-α)已知有效，但病程长的患者对此药反应减低。目前还不清楚，早期使用 TNF-α 治疗是否可改变自然病程。

除了理疗外，非甾体抗炎药、甲氨蝶呤和柳氮磺吡啶仍然是一线治疗药物。糖皮质激素，除了治疗葡萄膜炎外极少使用。心脏的炎症性病变，临床上一般都是静止的过程，直至主动脉瓣反流发生。偶尔，强直性脊柱炎的主动脉瓣反流可发展为很严重，需要行主动脉瓣置换(见第 56 章)。

(四)心血管梅毒

虽然传统上心血管梅毒不被认为是结缔组织



图 84-8　类风湿关节炎

A. 类风湿结节浸润三尖瓣(TV),B. 类风湿结节浸润二尖瓣。此外,肉芽肿出现在左心室(LV)壁。LA. 左心房;PML. 二尖瓣后叶;RV. 右心室

病,但其组织学特征与强直性脊柱炎极类似,心血管梅毒患者的主动脉中,也从未检出过螺旋体。

这两种病变的分布明显不同,心血管梅毒病变的发展过程,通常局限在升主动脉的管状部分(即直到无名动脉的起始部)。由于病变的发展不到达主动脉(Valsalva)窦后面的主动脉壁,因此梅毒的主动脉反流并不多见。心血管梅毒患者主动脉反流的确切发生率还不清楚,可能不超过15%,且只有这些患者,病变的发展累及主动脉(Valsalva)窦后面的主动脉壁。梅毒病变从不累及主动脉瓣尖和主动脉瓣下部;与此相反,强直性脊柱炎病变几乎总是累及主动脉瓣尖的基底部、扩展至膜性室间隔和(或)二尖瓣前叶的基底部或两者均有。由于梅毒病变从不累及主动脉瓣下部,因此心血管梅毒患者不会出现束支或完全性传导阻滞和二尖瓣反流,如果出现,则是其他病变的结果。心血管梅毒特征性地累及整个主动脉管部,可产生弥散性或局限性的扩张。相反,在强直性脊柱炎,病变的发展仅累及升主动脉管状部的近1cm处,通常在主动脉瓣结合的区域。相应地,强直性脊柱炎也不会出现升主动脉管状部的动脉瘤。梅毒性动脉瘤可以很大,侵入胸骨或压迫邻近结构,如右心房、上腔静脉或肺动脉干。梅毒性动脉瘤破裂可进入邻近组织或心包内。

心血管梅毒和强直性脊柱炎的主动脉病变,在组织学上相似。两者均有特征性地外膜因结缔组织而广泛增厚,其中有浆细胞和一些淋巴细胞聚集。血管比正常大,管壁增厚,管腔可能严重狭窄。炎性浸润主要位于血管周围。中层变薄并含有瘢痕,瘢痕通常位于主动脉长轴的横断面。瘢痕内,可能没有弹性纤维。全层内膜增厚,呈典型的动脉粥样硬化斑块“树皮样”改变。心血管梅毒患者,无论是否伴有主动脉瓣反流,通常可活到70或80岁。脑膜血管型梅毒对青霉素或头孢曲松(ceftriazone)反应极好,与此不同的是心血管梅毒对抗生素治疗反应不显著。

(五)系统性硬化病

系统性硬化病(systemic sclerosis,SS)于两个世纪前首次得到确定,因其特征性的显著的皮肤表现故得名硬皮病。此病是一种全身性疾病,特别好侵犯心脏。Weiss和他的同事于1943年,描述了9名硬皮病患者的心脏功能异常的类型,其中2例尸检中证实了这种心脏异常的变化。进而认识到,这种心脏疾病是主要的原发性血管病

症的一种表现。

系统性硬化病的特征是皮肤的纤维化性增厚(见图12-19)。手指和某些靶器官的纤维化和退行性变。特别是食管、小肠和大肠、肾、肺脏和心脏。这种退行变性过程的中心是弥散性的血管病变。在功能上,雷诺现象是血管疾病的特征,是SS的突出表现。几乎所有SS,都出现指(趾)的雷诺现象,大多数为临床上的首发症状。在结构上,血管病变是小和中等血管的内膜和外膜增厚,包括细小动脉。硬皮病在结构和功能上关联的病理生理学基础是,内脏血管的雷诺型的现象,导致病灶性血管病变和实质的坏死与纤维化。这个观点被在心脏、肺脏和肾脏上的发现所支持。SS血管疾病的根本原因和免疫系统在病理生理学中扮演的角色还不清楚。SS可能与上皮细胞、肥大细胞和成纤维细胞的活性增加有关,也可能受迁移细胞,如T细胞、巨噬细胞或血小板的影响。

同大多数结缔组织疾病一样,SS临床表现多样。有些患者主要为皮肤受累,另一些患者因皮肤异常轻微,但内脏疾病严重而被忽略诊断。限制性硬皮病(以前叫肢端硬皮综合征,CREST综合征)大部分时间为良性型硬皮病,表现为脸和手指皮肤的轻微改变、钙质沉着症、雷诺现象、食管运动功能障碍、手指硬皮病(sclerodactyly)和毛细血管扩张(telangiectasia)。限制性硬皮病患者,肺动脉高压的发病率高。当有典型的系统性硬化病表现,同时有系统性红斑狼疮、多发性肌炎或类风湿关节炎的表现时,可见到重叠综合征。尽管SS是一个长期的良性病程,但内脏器官,如肾、肺和心血管系统受累者,发病率和死亡率增加。

心血管系统:SS患者的心血管疾病可能由于硬化病的原发性心脏受累,也可继发于肾脏或肺疾病。

(六)心脏原发性系统硬化病

心肌受累是系统性硬化病患者存活率的主要决定因素。当硬皮病直接累及心脏时,产生心肌纤维化,其与大血管或小血管的闭塞及其他解剖异常无直接关系。纤维化是斑片状的,可累及心肌的各个层面,左、右心室无明显区别。也可能出现灶性的斑片状的心肌细胞坏死,尸检发现有3/4的SS患者的心肌有坏死灶。坏死类型为肌原纤维变性或收缩带坏死(图84-9)。这种病变的心肌特征是再灌注后的一过性闭塞。它可由血管性痉挛产生,也可在实验中,通过心肌暴露在高浓度儿茶酚胺中所诱发。原发于系统硬化病的心脏心肌病变的形态学特征,与在雷诺现象中所观察到的极为相似。在寒冷的月份,硬皮病肾危象的发病率增加。系统硬化病在心、肺、肾等主要内脏的表现与血管性痉挛有关,后者在指(趾)很容易观察到,且得到证明。同样的,在指尖出现的坏死和瘢痕形成的变化,也可在内脏发生。

现有证据表明,血管系统,特别是小动脉和微小动脉是系统硬化病的主要靶器官。硬皮病的心脏硬化可能是局灶性的、间断的、进行性的缺血损伤的结果。

几个功能性研究已提示,心脏硬皮症患者,有微血管的痉挛发生。冠状动脉^{201}Tl核素扫描成像所能识别的一过性的再灌注损伤,在系统硬化病患者和有症状性的心脏疾病中也已确识了这种一过性的再灌注损伤。

1. 临床表现 心肌系统性硬化病的临床表现包括:双心室的充血性心力衰竭、房性和室性心律失常、心肌梗死、心绞痛和心源性猝死。这些临床表现反映了心肌坏死和纤维化的主要情况,有时可类似冠心病所致的缺血性心脏病。如果心肌损伤的程度大,心室动力学功能低下,其综合征可能类似特发性扩张型心肌病(见第76章)。

系统性硬化病患者可累及心脏,但无心脏的症状。一项研究,给18例SS患者,进行了下列检查:心电图、动态心电图、放射性核素心室造影、心肌闪烁成像和超声心动图,发现心脏异常的比例很高,包括:室性快速性心律失常、室上性心动过速、左心室或右心室功能减低和可逆的心肌再灌注异常。在其他的对限制性硬皮病患者的研究中,应用非介入性的心脏检查技术,如多普勒超声心动图、冷应激试验后^{201}Tl灌注闪烁显影或放射性核素心室显影,发现许多心血管异常,如:轻度二尖瓣反流、乳头肌增厚、左心室和右心室舒张功能异常和收缩期肺动脉高压。

系统性硬化病可并发骨骼肌肌炎,这类患者发生心肌炎、心力衰竭和症状性心律失常的可能性增加,且常发生猝死。因此已有人建议,并发骨骼肌肌炎患者,应进行血清CK-MB和左心室功能检查。尸检研究提示,50%的SS患者心肌瘢

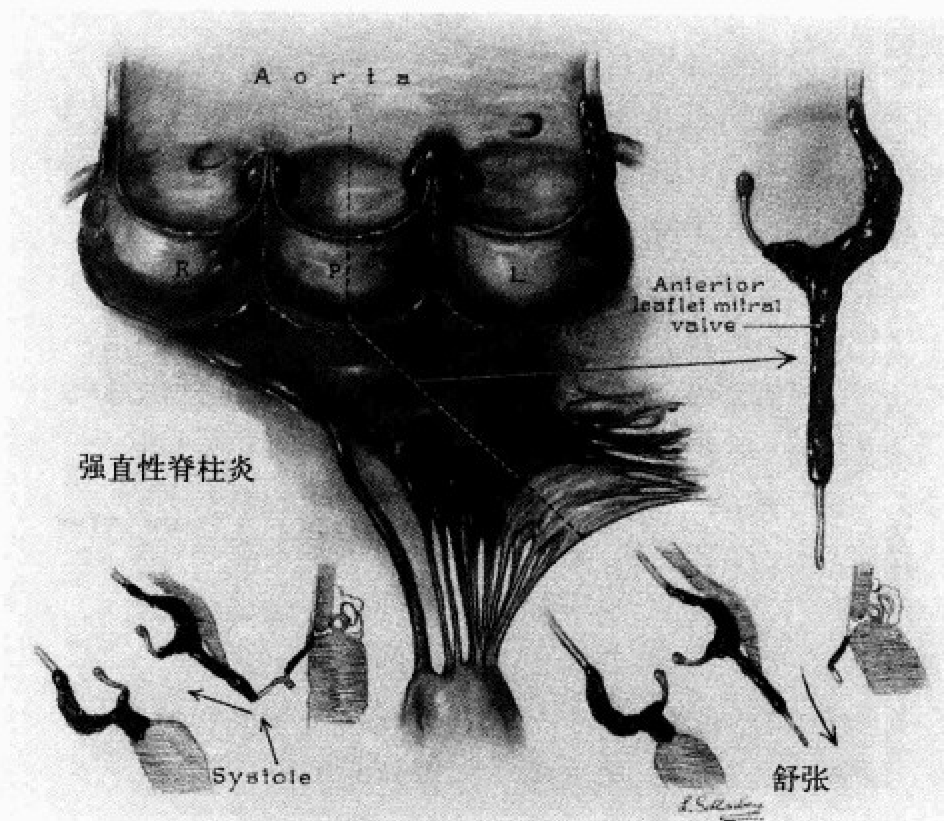


图 84-9　示意图显示强直性脊柱炎的心脏特征

主动脉和主动脉瓣开放，邻近主动脉瓣的主动脉增厚和二尖瓣前叶增厚。下面的小图显示，窦房结后面的动脉壁增厚伸展到主动脉瓣进入膜性室间隔和二尖瓣前叶的下面。此患者二尖瓣后叶也有一些增厚

痕组织增加，30%病变广泛。40%的 SS 患者有一些心脏异常的临床证据。这些患者，约有一半被一些研究者归咎于心肌的硬皮症。

2. *心包和心内膜疾病*　大约 20%的系统性硬化病患者累及心包。虽然多达 2/3 患者累及心包是因为肾衰竭导致，可还有一些发展为纤维素性或含纤维的心包炎者，无其他原因可循。渗出性心包积液可并发硬皮病心包疾病，并可出现大量积液。硬皮病患者中，大多数心包积液者是良性病程，偶尔，可发生心脏压塞和可能先于表皮增厚。心包的硬化引起缩窄性心包疾病罕见。二尖瓣反流在 SS 中常见。右心室极度扩张患者，可发生三尖瓣反流。

3. *继发性心血管疾病*　长期的高血压和肾脏疾病可能并有心室肥厚和充血性心力衰竭。尿毒症性心包炎也可发生。长期的严重肺硬皮病致肺动脉高压，引起显著的右心室肥厚和右侧心力衰竭。应用血管紧张素转换酶抑制药（ACEI）已显著降低了硬皮病肾危象和恶性高血压所致的死亡率。

4. *肺动脉高血压*　虽然硬皮病肺纤维化为人们所知已有多年，但对于肺动脉高压与发展成的实质性疾病无关的认识则较晚。这些患者，在肺脏清晰的情况下，也容易发展为快速进行性的呼吸困难和右心衰竭。形态学上，肺动脉病变显示了先前病变（中膜和内膜增厚、丛状损伤）的范围，如同在 Eisenmenger 综合征和原发性肺动脉高压中所见。动脉血管痉挛被认为是 SS 肺动脉高压的主要原因，并得到血管造影的支持。大约 1/3 患者，指（趾）雷诺现象伴有特发性肺动脉高压，表明血管高反应性可能是这种疾病与硬皮病两者之间联系的纽带（见第 62 章）。

肺动脉高压预示预后不良。会发生意外猝死，低血压和死亡可能会突然发生在相对安全的操作过程中，如心包穿刺放液或心导管检查。

5. *治疗*　系统性硬化病心血管疾病，无统一而有效的治疗方法。治疗包括充血性心力衰竭和心律失常的标准治疗。插入可置入的电复律除颤器，似乎对恶性室性心律失常效果较好（见第 30 章）。卡托普利已显示出，能改善心肌灌流。继发

于SS的雷诺现象，对硝苯地平的反应，不如继发于狼疮的雷诺现象，效果一般。哌唑嗪和肼屈嗪合用有协同效果。对抗药物治疗的严重雷诺现象患者，采用交感神经切除术存在很大争议，多数患者仅仅暂时缓解症状。避免冷的温度是必须的。静脉连续输入依前列醇或吸入依洛前列素能显著改善肺动脉高压的症状（见第62章）。一项口服内皮素受体拮抗药波生坦的研究显示，其效果较有前景。青霉胺，直到最近还作为标准治疗方法，但还没被证明有效。

硬皮病应当避免使用大剂量的糖皮质激素，>30mg/d的泼尼松常引起血压正常的肾衰竭。

（七）多肌炎和皮肌炎（polymyositis and dermatomyositis，PM/DM）

特发性自身免疫性炎性肌病在美国很少见，估计年新发病率在5～10/100万。临床表现包括：典型的紫红色皮疹（皮肌炎）、眶周水肿和近端肌肉无力（PM and DM）。特殊的实验检查结果反应出，有炎症性过程产生的肌肉断裂存在。在急性期，肌酸激酶、肌球蛋白和血清醛缩酶水平通常升高。前者在肌酸激酶水平正常或轻度增加患者中更敏感。在20%的PM/DM患者中，可检出所谓的抗Jo-1抗体，直接拮抗组氨酰tRNA合成酶。抗Jo-1抗体与侵蚀性关节炎、雷诺现象、间质性肺部疾病和多数因呼吸衰竭所致的高死亡率相关。抗-信号识别粒子（抗-SRP）抗体是疾病严重度的另一个标记物。典型的肌电图（EMG）改变包括：短波电位、低振幅多相电位，以及伴纤维性肌颤的自主活动增加。近端骨骼肌如三角肌的活检阳性常可证实。

除了累及骨骼肌外，40%的患者可能有心脏异常。一项小型的，对16例PM/DM患者的尸检研究提示，骨骼肌累及的程度与心肌炎的相关性很差。

Behan等在一项55例多肌炎的研究报告中，70%的患者有轻度弥散性心肌炎、严重的炎症或心脏传导系统的纤维化。抗－SSA（抗－Ro）抗体，传统认为与新生儿狼疮综合征婴儿心脏传导系统异常危险性增加相关，出现在69%被证实累及心血管系统的患者中。

造影剂钆——二乙三胺五醋酸（Gd-DTPA）增强MRI诊断多肌炎的心肌炎较有希望。心肌炎引起充血性心力衰竭在PM/DM中不常见，但表现严重。

虽然已有少数冠状动脉炎的病案报告，但没有对照研究证实，多肌炎和皮肌炎（PM/DM）中冠心病的发病率增加。糖皮质激素是主要的治疗方法。大多数患者对口服泼尼松反应良好，但另一些患者对任何药物无反应。激素治疗的起始量通常是口服泼尼松40～80mg/d或等效的其他药物。重度和急性患者，可使用甲泼尼龙静脉注射500～1 000mg/d，共3d。硫唑嘌呤（依木兰）和甲氨蝶呤主要与激素疗法合用。每月静脉输注免疫球蛋白价格昂贵，可用于重症和对传统免疫抑制药物疗效不佳的患者。早者2周可见效，最佳疗效出现在3个月后。

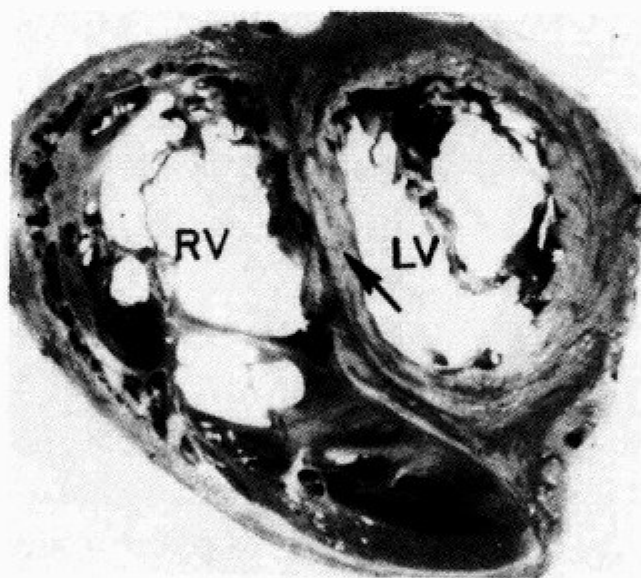
（八）结节性多动脉炎

结节性多动脉炎（polyarteritis nodosa，PN）少见，年发病率为4.6～9.0/10万。PN主要影响男性，男女发病比例为2∶1。

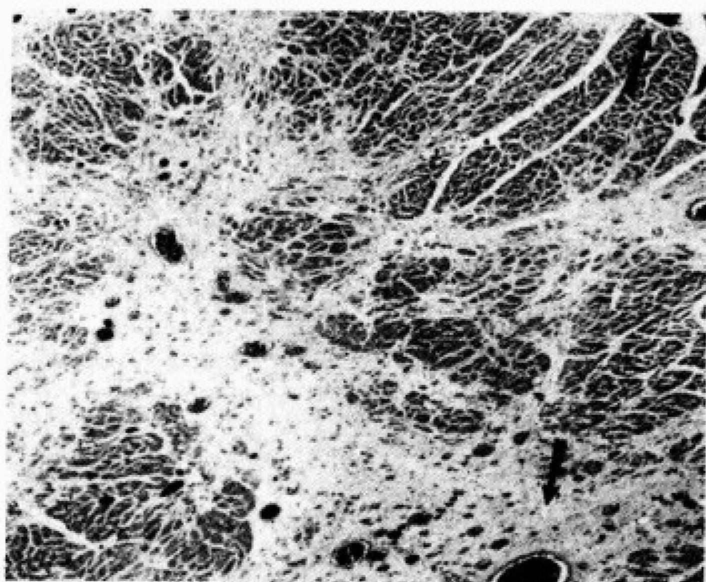
PN的特征是中、小动脉的节段性坏死性炎症导致多脏器功能障碍。累及的器官通常有皮肤、肾和胃肠道。PN极少累及中枢神经系统、眼、睾丸和心脏。肺脏一般不涉及。可发生多种皮肤病变：网状青斑、隆起性紫癜、溃疡、末端指（趾）梗死和结节。肾小球肾炎的表现可从低度蛋白尿到恶性高血压和急性肾衰竭。

认为PN和乙型肝炎感染有关系。已发现15%的PN患者乙型肝炎表面抗原阳性。实验室检查是非特异性的，主要反应炎症状态，可有血沉增高、正色素性贫血、血小板增多、补体C3和C4下降和低白蛋白血症。典型的不出现类风湿因子和抗核抗体（ANA）。一个显微镜下PN的亚群，有抗中性白细胞胞质抗体，直接拮抗髓过氧化物酶（myeloperoxidase）。PN最终的临床诊断，依赖于多系统疾病和活检证实的活动性动脉炎。肠系膜血管造影可显示动脉瘤扩张，类似感染性心内膜炎中的真菌性动脉瘤。

1. *心脏受累*　心脏和冠状动脉很少是PN病变的靶器官。最常见的是发生于心包脏下层冠状动脉穿入心肌层部分的血管炎（图84-10）。病变的特征是中膜和外膜的炎症浸润；偶尔为血管壁的增厚和坏死，主要累及围绕血管周围的结缔组织（见图84-10）。累及血管的腔内可能有血



A



B



C

图 84-10　系统性硬化病

上．穿过扩大的右心室(RV)和左心室(LV)的横切面。双心室显著的瘢痕形成在室间隔(箭头)特明显。左下．心肌的纤维照片显示冠状动脉壁内纤维变性(箭头)。右下．高倍放大显示连接带瘢痕周围许多纤维的坏死

栓，管壁可能有动脉瘤。动脉瘤引起动脉结节性的形态，被认为是这种病症的特征。血管炎病程的后阶段，当病变愈合时，首先是肉芽组织形成，继而纤维组织取代动脉原来的组织。在这个愈合阶段，内膜增殖所致的冠状动脉腔狭窄是显而易见的。

PN 的冠心病可致心肌梗死。坏死心肌和随后发生的替代性纤维变性呈局灶性、不规则的遍及整个左心室壁。这与冠心病引起的心肌梗死大面积可见的、区域性的、明显的心内膜下或典型透壁的坏死有区别(见第 44 章)。

结节性多动脉炎患者，心脏传导系统异常已被证实。窦房结和房室结动脉的大小和位置使之成为多动脉炎的主要靶点。虽然，心脏的其他血管很少被累及，心房和心室传导障碍可能是 PN 的首要表现。

PN 患者其他的心脏异常可能继发于高血压和肾疾病。心脏扩大和左心室肥大多数常代表 PN 的继发性心脏表现。相似的是，PN 患者可产生心包疾病，但多数常因为肾功能不全所致。

2. *心脏病的临床表现*　尽管 PN 可伴有显著的冠状动脉受累，但极大多数 PN 患者中见到的心血管异常，与冠状动脉本身无关。大约 90% 患者发生高血压。高血压并有慢性肾衰竭，是其引起充血心力衰竭最常见到的原因，发生在高达 60% 的患者。PN 患者也可发生心肌梗死。这就

提出了诊断上的问题，在中年男性、类固醇治疗这个易发生动脉粥样硬化性冠心病的人群中，心肌损伤是因为冠状动脉炎继发的血栓，还是因为动脉粥样硬化引起。

3. *治疗* PN患者预后不良。PN的心脏病治疗主要针对特定的心脏功能障碍。糖皮质激素仍然是初始阶段主要的治疗方法。对累及主要脏器的所谓严重疾病，早期使用环磷酰胺已可降低死亡率。

有病案报告联合使用免疫抑制药和抗病毒治疗，可以改善乙型肝炎病毒相关的PN，效果令人鼓舞。

通常推荐使用小剂量的阿司匹林。华法林的使用还有争议。

(九)巨细胞(颅、颞、肉芽肿)动脉炎

巨细胞动脉炎是病因不清的系统性炎症性血管炎。主要累及颅外血管，特别是颈外动脉的分支。但可累及几乎全身所有动脉和某些静脉。巨细胞动脉炎几乎只发生在55岁以上者。常见症状包括：头痛、头皮压痛、咀嚼肌痛导致咀嚼暂停、视觉障碍(盲和复视)、体重减轻、贫血，50%的患者发生风湿性多肌痛所致的肌肉骨骼症状。少见症状包括不明原因发热、主动脉炎或心肌梗死引起的胸痛、主动脉动脉瘤、外周坏疽、外周神经病变和大动脉累及并有跛行、主动脉瓣反流或卒中。典型体征为颞动脉或枕动脉触痛、动脉结节、无脉和头皮触痛。

大多数巨细胞动脉炎患者血沉明显升高。惟一的特异性诊断试验是颞动脉活检，显示肉芽肿样动脉炎症的内弹性膜层破裂。巨细胞不是必须出现的。不幸的是，单侧颞动脉活检诊断巨细胞动脉炎的阳性率不超过60%，对侧活检可能是必须的。

巨细胞动脉炎组织学样本呈跳跃性病变，因此检测5cm的动脉较为理想。血管造影术通常对诊断和选择活检部位没有帮助。大剂量泼尼松可用于预防失明和抑制全身性的炎症。

(十)Churg-Strauss综合征(Churg-Strauss Vasculitis)

丘-施二氏综合征(Churg-Strauss综合征)(或变应性肉芽肿性血管炎)是系统性血管炎，可发生在过敏性鼻炎、哮喘和嗜酸性粒细胞增多者。鼻窦炎和肺浸润可能与韦格纳肉芽肿混淆，没有中空的肺结节或出现胃肠道受累，通常是有助于区别两者的特征。常见的临床表现有周围神经病变、皮肤病变和肾疾病。

病理学研究显示，炎症损伤形成嗜酸性粒细胞丰富的血管内外的肉芽肿。丘-施二氏综合征的主要发病率和死亡率是由于累及心脏。这可能与左心室扩张、射血分数减少及需要瓣膜置换的主动脉瓣反流有关。糖皮质激素治疗可显着改善左心室收缩功能。

(十一)抗磷脂抗体综合征

抗磷脂抗体综合征(antiphospholipid antibody syndrome)，通过出现抗磷脂(aPL)抗体(一般滴度较高)，或狼疮抗凝物以及具有下列临床症状之一或全部者而被确认：反复动脉或静脉血栓形成、习惯性流产和血小板减少。网状青斑经常出现，无法治愈的小腿溃疡和Coombs试验阳性的溶血性贫血也可能出现。临床上，所谓抗心磷脂抗体综合征、抗磷脂综合征和狼疮抗凝物综合征通常认为是同一疾病，尽管个体可能有这项抗体而没有那项抗体。假阳性的性病血清试验可能在抗磷脂抗体综合征患者中检出；而aPL抗体也可能出现在无症状的个体。抗心磷脂抗体常常与β_2糖蛋白1(β_2GP1)抗体起交叉反应。抗心磷脂或aPL抗体促进血管内血栓形成的机制还不确定。这些抗体可能与内皮细胞和(或)血小板上的脂类抗原起反应。依赖自由基氧化修饰的β_2糖蛋白1(β_2GP1)的抗心磷脂抗体，识别抗原精确的性质在积极研究中。抗磷脂抗体综合征患者经常出现SLE。SLE患者出现抗心磷脂抗体可能伴有活化部分凝血激酶时间延长、血小板减少和Coombs试验阳性，但不伴有狼疮抗凝物综合征(或aPL综合征)。出现活化部分凝血激酶时间延长与静脉和动脉血栓密切相关。

治疗根据临床情况而定。抗磷脂(aPL)抗体阳性，而无血栓形成证据或习惯性流产患者，不应治疗。已有血栓性事件或习惯性流产者，应当治疗。对这些患者，抗凝和抗血栓治疗包括：肝素、华法林、小剂量阿司匹林和抗疟药-羟氯喹。虽然还没有证据证明有益，但有人主张使用小剂量阿司匹林或肝素、合用或不用小剂量的泼尼松，合用或单独使用以预防习惯性流产。已有报告，有抗

磷脂(aPL)抗体的 SLE 患者,与原发性抗磷脂抗体综合征患者一样,二尖瓣反流和主动脉瓣反流的发病率增加。虽然常累及心脏瓣膜,似乎与是否有 aPL 抗体无关。抗磷脂抗体综合征经常在脑和眼循环中出现自发性的小血管、大血管动脉血栓形成。健康人,抗心磷脂抗体水平阳性是深静脉血栓形成或肺栓塞的危险因素,但与缺血性卒中无关。

尽管没有对照组预防动脉闭塞的临床治疗研究,小剂量的阿司匹林是经常使用的。治疗常包括:阿司匹林、华法林或肝素和小剂量糖皮质激素。

参考文献(略)

见本书所附光盘



第 85 章　心 脏 肿 瘤

Robert J. Hall/Denton A. Cooley/Hugh A. McAllister Jr/O. Howard Frazier/Robert A. O'Rourke

（孟庆义　译　杨兴生　校）

一、原发性心脏肿瘤 / 1968
（一）心脏黏液瘤 / 1969
（二）其他原发性心脏良性肿瘤 / 1974
（三）原发性心脏恶性肿瘤 / 1975
（四）原发性心脏肿瘤的外科治疗 / 1977
（五）心包肿瘤 / 1977
（六）主动脉原发性肿瘤 / 1977
二、继发性心脏肿瘤 / 1977
（一）一般情况 / 1977
（二）继发性肿瘤的频率和起源 / 1977
（三）表现 / 1978
（四）诊断 / 1979
（五）治疗 / 1979
（六）特殊情况 / 1979

心脏的良性、恶性肿瘤非常少见，具有多种多样的表现形式，从 17 世纪起，对具有聪明才智的内科医生就一直是个挑战。1952 年，人们借助血管造影术首次诊断心内的黏液瘤。从那时起，不断有人进行外科努力以期移除肿瘤。1954 年，应用心肺分流术，首次成功地完成了心脏肿瘤的外科切除。患者是一名 40 岁的女性，38 年后她依然存活。随着临床上认知的日益增加，以及借助血管造影和非侵入性诊断技术，特别是超声心动图，心脏肿瘤越来越多的得到正确的诊断（见第 15 章）。

心脏肿瘤的治疗，很大程度上受 2 个事件的影响：John Gibbons 医生首先开展的心肺分流术是安全，可再次进入心腔的可靠的方法；临床超声心动图的发展，引入了安全、非侵袭性的影像技术诊断心内肿瘤。心脏肿瘤手术操作更安全，使心房黏液瘤有了最低的外科死亡率。经食管超声心动图（TEE），进一步改善了心脏解剖的精确度，可见左心房附属物（左心耳）和升主动脉、左心房附属物成像能力增加，而传统的经胸廓超声心动图（TTE）则无法显现（见第 15 章）。

心脏可能是原发性肿瘤的原发部位，也可能是邻近或远处器官的恶性肿瘤，继发转移到心脏。无论是原发性还是继发性肿瘤，肿瘤性心脏疾病的表现仅有几种形式，见表 85-1。存在肿瘤时，可出现心包性疼痛、积液、压塞、缩窄、心脏快速增大、新的心脏杂音、心电图改变、房性或室性心律失常、房室传导阻滞，无法解释的心力衰竭提示肿瘤继发侵入心脏。阻塞、栓塞形成和全身症状，构成心腔内肿瘤特征性三联表现，特别是黏液瘤。

表 85-1　心脏肿瘤的一般表现

心包受累	传导障碍和心脏传导阻滞
心包炎，疼痛	充血性心力衰竭
心包积液	冠脉累及
胸片心脏扩大	心绞痛，心肌梗死
心律失常（主要是房性心律失常）	**腔内的肿瘤**
心脏压塞	腔内阻塞
缩窄性心包炎	瓣膜损伤
心肌受累	栓塞表现：外周组织、脑、冠状动脉
心律失常（室性或房性心律失常）	全身症状
心电图改变	
胸片心脏扩大	
广泛的	
局限的	

一、原发性心脏肿瘤

心脏的原发性肿瘤非常少见，一系列尸检报告的发病率为 0.001%～0.03%。这些肿瘤通常表现心腔内的损害，75%以上为良性。现在的外科技术允许摘除肿瘤，可能“治愈”许多原发性心脏肿瘤，因此迫使人们认识它们的临床和血流动力学表现。

黏液瘤占全部组织学为良性的心脏肿瘤的50%左右。空军病理研究所收集了 533 例心脏和心包原发性肿瘤和囊肿的病例，出现的频率和分类见表 85-2。

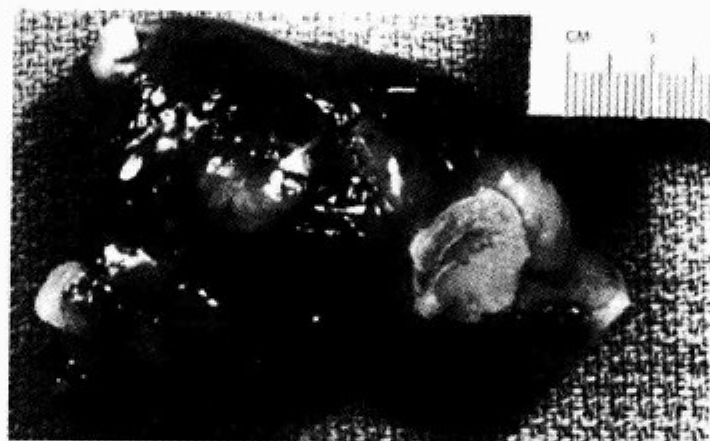
表 85-2　心脏和心包的肿瘤和囊肿

良性	例数	百分比	恶性	例数	百分比
黏液瘤	130	24.4	血管肉瘤	39	7.3
脂肪瘤	45	8.4	横纹肌肉瘤	26	4.9
乳头状纤维弹性组织瘤	42	7.9	间皮瘤	19	3.6
横纹肌瘤	36	6.8	纤维肉瘤	14	2.6
纤维瘤	17	3.2	恶性淋巴瘤	7	1.3
血管瘤	15	2.8	骨骼外骨肉瘤	5	
畸胎瘤	14	2.6	神经源性肉瘤	4	
房室结间皮瘤	12	2.3	恶性畸胎瘤	4	
颗粒细胞瘤	3		胸腺瘤	4	
神经纤维瘤	3		平滑肌肉瘤	1	
淋巴管瘤	2		脂肪肉瘤	1	
小计	319	59.8	滑膜肉瘤	1	
心包囊肿	82	15.4	小计	125	23.5
支气管源性囊肿	7	1.3			
小计	89	16.7	总计	533	100.0

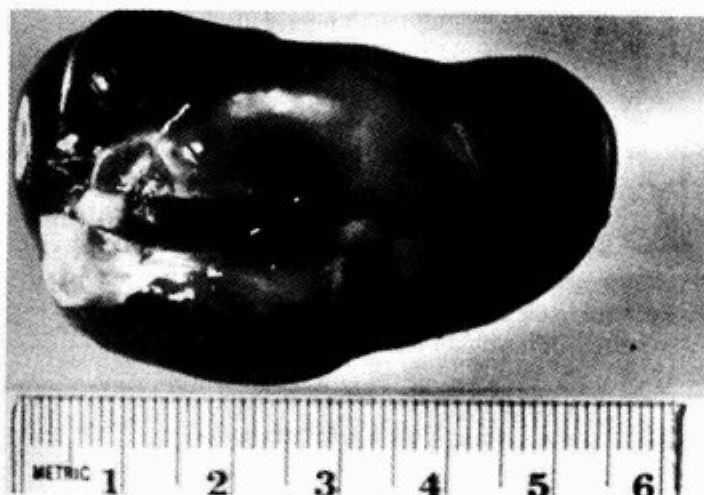
(一)心脏黏液瘤

心内的黏液瘤是最常见的心脏良性肿瘤。大多数(75%)位于左心房,也可位于右心房(18%)、右心室(4%)和左心室(3%)。心脏黏液瘤通常起源于卵圆窝,也可起源于心房的各种不同部位。约75%发生在左心房。80%的散发黏液瘤患者,DNA基因类型是正常的。肿瘤可伴有其他的异常情况,再发率低。约5%的黏液瘤患者呈家族性,为常染色体显性遗传;散发的黏液瘤中,20%有染色体DNA基因类型异常。多数真性黏液瘤仅起源于心内膜壁,尽管有散发的报道起源于心脏瓣膜、肺血管和腔静脉。

1. 病理学 黏液瘤通常有蒂、息肉状、易脆,附着于心内膜,基底面较为广阔,而有的表面平滑、呈圆形。黏液瘤外表柔软,呈胶状、黏蛋白样的灰白色的团块,常有出血区或血栓形成。黏液瘤的直径为1~15cm,多数为5~6cm(图85-1 A、B、C)。



A



B



C

图85-1 左心房黏液瘤

A. 大的息肉状,形状不规则。B. 表面光滑、呈圆形的。可见每个肿瘤附着于房间隔的一部分。C. 尸检偶见一个无症状的无蒂黏液瘤,附着于二尖瓣后叶上面

显微镜检查,黏液瘤是由包埋有多角形细胞和偶见血管的酸性黏多糖黏液样基质所组成。常常包含红细胞的通道从肿瘤表面传播信息到深部,它是通过类似多用途间质细胞(肿瘤被认为起源于此)的内皮样细胞而连接的。相似的内皮细胞排列在肿瘤的表面,纤维蛋白、红细胞和机化的血栓也可能出现在表面。囊状区、局灶或大范围出血、钙化、腺体成分、极少见的骨形成,甚至造血组织构成了多样的,不常见的变化。

肿块超微结构的特性、生化分析的结果、肿瘤细胞培养的特性和肿瘤的DNA分析,支持黏液瘤的新生物起源。虽然黏液瘤因切除不完全可再发,也已见到黏液瘤通过栓子远处生长,是否存在真的恶性心脏黏液瘤仍有疑问。多发肿瘤发生在

左心房内、双侧各自的心房或心房、心室同时发生，很像是起源于多中心，而非肿瘤转移。

2. 年龄、性别和家族史　大多数黏液瘤患者为30～60岁，也可见于儿童、婴儿、新生儿和老年人。儿童心室黏液瘤发病率高于成人。多数报道女性患病率较高。家族性发病已有报道，且男性多见。心脏两侧发生的概率相等，通常在患病的成员中，累及的心房对等。家族性病例，发病年龄较轻，再发率较高。

3. 一般表现　已报告有无症状的黏液瘤患者(见图85-1C)，但大多数患者有全身症状、梗阻和栓塞三联征中的至少一项。90%的心脏黏液瘤患者有全身症状，主要有：体重减轻、疲劳、发热、贫血(常为溶血性的)、血沉升高和血清免疫球蛋白浓度升高(肿瘤栓塞、退化性变性或过量的白介素-6引起)。球蛋白升高主要成分是免疫球蛋白G(IgG)，免疫球蛋白A仅极少数涉及。已报告有IgG多发骨髓瘤、全身性AL型(起源于免疫细胞)淀粉样变性病与心脏黏液瘤共存的病例。白细胞增多、血小板减少、杵状指(趾)、雷诺现象和乳腺纤维瘤不常见。肿瘤产生的促红细胞生成素可引起红细胞增多症。有溶血性贫血的患者，有血管内机械性破坏的特征。溶血性贫血多发生在黏液瘤有钙化的患者，钙化的黏液瘤常多见于右心房。黏液瘤产生的突出的多系统症状，可极像结缔组织病和结节性多动脉炎。

“黏液瘤综合征”或卡尼(Carney)综合征，患者的特征是心脏黏液瘤伴有斑点状的皮肤色素沉着、外周性与内分泌性肿瘤。与“散发的黏液瘤”不同，这些患者通常较年轻、家族性黏液瘤出现率高、多发肿瘤和肿瘤再发的发生率高。

(1)感染的黏液瘤：极少见，黏液瘤腔内感染，血培养证明可有许多不同的病原菌。多数感染性黏液瘤的患者，会经受主要的神经系统栓塞事件。因此，在并发症出现前应迅速的进行外科手术。

(2)栓塞形成：40%～50%的左心房黏液瘤患者，发生体循环的肿瘤栓塞，多数来自不规则、乳头状、类似叶状表面的黏液瘤。肿瘤碎片或表面凝块，栓塞脑、肾和四肢的动脉。罕见的是整个的左心房黏液瘤脱落，并停留在主动脉分叉处或髂动脉。这种大小和固定的栓子可能需要直接探查主动脉分叉处。从外周动脉经手术取出的栓子，进行组织学检查，能够帮助诊断未曾疑及的心内的黏液瘤。全身性的栓塞形成，特别是在年轻的窦性心律患者，一旦细菌性心内膜炎已排除，应怀疑黏液瘤所致。

中枢神经系统的肿瘤栓塞，约有50%的栓塞事件是由左心房黏液瘤引起的，可能作为首发症状出现。多数常发生在大脑左半球，可以是多发性的、大块的。栓塞可能发生在颅外或颅内的脑血管，前者应进行外科切除。神经病学症状的发生可能是渐进的或突发的。

继发于黏液瘤栓塞的颅内动脉瘤已被血管造影证实。有报告迟发的破裂致使颅内出血。心内的黏液瘤施行外科切除时，应采取保护措施以避免栓塞。患者的原发性肿瘤切除后，不必“治愈”持续存在的脑栓子，因为有活性的转移病灶可在多年后才引发症状。

视网膜动脉栓塞，已被检眼镜和对视网膜动脉中的栓塞颗粒物进行组织病理学得到证实，它能够引起暂时或永久的视力缺损。仅有极少数患者，在缺乏多病灶神经症状，体征情况下发生视网膜动脉栓塞。

黏液瘤伴发冠状动脉栓塞症，已在患者血管造影和死后尸检组织学检查中得到证实。心肌梗死，偶尔是黏液瘤的首发临床表现。

(3)一般特征：全身性表现和潜在的栓子，在任何部位的腔内黏液瘤患者中相当普遍。心脏表现、症状和体征是腔内的肿块和特殊位置肿瘤所产生的。左心房黏液瘤可阻塞二尖瓣或肺静脉口，产生肺静脉高压，继而肺动脉高压、右心衰竭。临床症状包括：劳力性呼吸困难、端坐呼吸、阵发性夜间呼吸困难、急性肺水肿、咳嗽和咯血，以及心悸、胸痛、疲劳和外周性水肿。晕厥发作或眩晕经常发生，可发生猝死。患者体位的改变，引起任何症状严重程度的明显变化.特别是平躺可缓解呼吸困难，则提示黏液瘤。

(4)体格检查：第一心音(S_1)响亮，常有分裂音，第二部分符合肿瘤从二尖瓣口搏出(见第12章)。肺动脉瓣区第二音(P_2)亢进。舒张早期的“肿瘤扑落音”，类似开瓣音，一般在主动脉瓣区第二音(A_2)后80～120ms听到。肿瘤扑落音(TP)可能与开瓣音、第三心音以及跟随在A_2后的，出现在前面两种心音间隔期中间的心音相混淆

(图 85-2)。

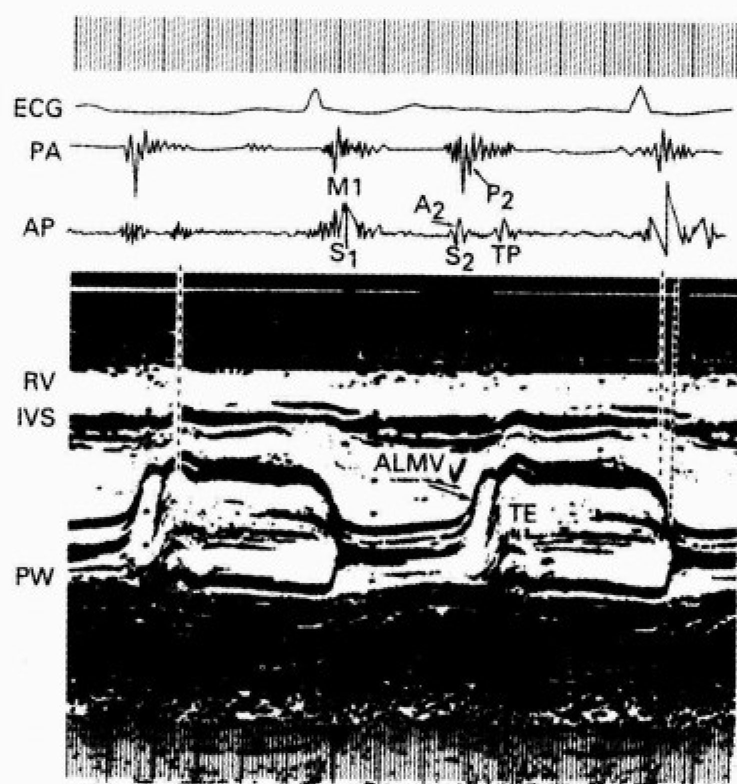


图 85-2 一例囊性的左心房黏液瘤

上.心电图;中.心音图;高频来自肺动脉瓣区(PA);中频来自心尖(AP)。下.M 型超声心动图(二尖瓣平面)。时间线的间隔等于 0.01s。右心室(RV)、室间隔(IVS)、左心室后壁(PW)被识别。第一心音(M_1)高音部分延迟(Q- M_1 = 0.09s)。肺动脉第二音(P_2)明显。多线形的肿瘤超声心动图(TE)可见于二尖瓣前叶(ALMV)的后部,二尖瓣开放 0.04s 后首先出现在二尖瓣表面,0.09s 后(此时可记录肿瘤扑落音)完成向前运动。A_2 - TP 间期为 0.010s

许多患者出现心尖部的舒张期杂音、收缩期杂音或双期杂音。听诊发现可能随患者体位改变而变化。常有肺动脉高压特征,和可引起的三尖瓣反流杂音(见第 12 章)。

(5)心电图和胸部 X 线检查:心电图记录结果是非特异性的,反映那些类似二尖瓣瓣膜病的血流动力学改变,然而,一般为窦性心律。胸部 X 线片显示,左心房扩大和肺静脉充血、肺动脉高压的特征性变化。没有二尖瓣钙化和左心房面积小于风湿性二尖瓣疾病可作为鉴别的线索。肿瘤钙化,甚至在常规胸片中都可能得到证实,但荧光屏透视检查,可更好地显现和见其活动。钙化的活动的黏液瘤的"旋转球"(wrecking ball)效应,可引起二尖瓣的破坏或腱索破裂,导致严重的二尖瓣反流(MR)。

(6)超声心动图:经胸壁超声心动图(TTE),无创诊断腔内肿瘤的价值,已经得到很好地证明。脱垂性左心房黏液瘤的患者,M 型超声的典型表现是二尖瓣前叶的 EF 斜率减小,后面可见密集排列波浪形的肿瘤回声(见第 15 章)。肿瘤扑落音(TP)与肿瘤这一前面运动的回声的完成同时发生(见图 85-2)。在心室收缩期间,左心房可能见到相似排列的肿瘤回声。TTE 和 TEE 能识别左心房黏液瘤的大小、形状、附着点和活动特性。TEE 对心脏后部的结构和左心房黏液瘤,特别是它们的附着点显像更好(图 85-3)(见第 15 章)。显现所有四个心腔,能够识别多发的肿瘤或少见位置的肿瘤。多普勒判定二尖瓣和肺静脉的血流类型,可进一步提供关于左心房黏液瘤血流动力学的信息。

(7)其他影像技术:磁共振成像(MRI)能达到高分辨率。可获得腔内心房黏液瘤的极好的图像,提供肿瘤大小、形状、附着物和活动度的信息。

(8)心导管检查:超声心动图检查能获得需要提供的信息,所以现在不常进行心腔的导管检查。右心腔的导管检查常常证明有明显的肺动脉嵌入压和肺动脉压增高。即使没有明显的二尖瓣反流,大的 V 波也反映左心房内肿瘤的空间占用效应。

(9)心血管造影:尽管血管造影特征性地显示肿瘤的大小、位置和活动度,但 TTE,TEE 和其他影像技术已经很大程度上代替了血流动力学研究和对比剂血管造影,通常仅在立即手术时做。

(10)冠状动脉血管造影:冠状动脉血管造影能显示来自右侧和(或)左侧冠状动脉分支的肿瘤内血管呈现红色;左心房、右心房黏液瘤和心室黏液瘤可用这种方式得到证实。二尖瓣狭窄伴有的左心房血栓的新生血管形成,可产生类似肿瘤血管渗漏的表现。肿瘤栓塞引起的冠状动脉瘤,和冠状动脉闭塞也可被冠脉造影所证实。肿瘤分泌的细胞因子,已认定可使冠状动脉正常的黏液瘤患者发生心肌梗死。心导管检查和血管造影主要指征是:合并有别的心脏病的患者和除外伴随的冠状动脉疾病。

(11)鉴别诊断:左心房黏液瘤多常有像二尖瓣瓣膜疾病的表现,必须与之鉴别。在作者的单位,在二尖瓣手术患者中,大约 1%发现腔内有黏

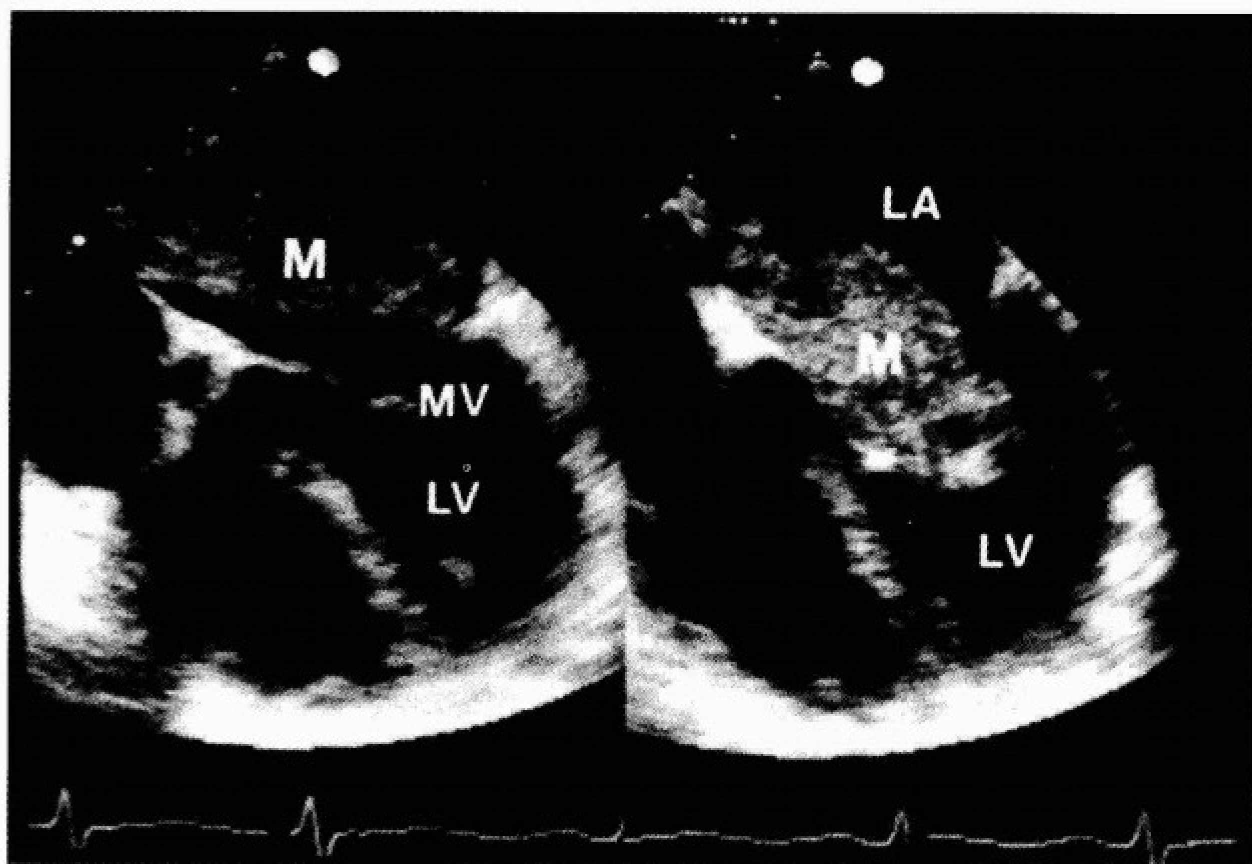


图 85-3 经食管超声心动图

四腔心观，来自一名 50 岁男性患者，伴有劳力性呼吸困难和晕厥。可见一大的黏附于房间隔的左心房黏液瘤(M)在舒张期(右侧面板)从二尖瓣脱垂进入左心室

液瘤。典型的，临床过程的起源相对较近，但偶尔也可有经历很多年的。发热、全身症状和栓塞现象极像感染性心内膜炎；偶尔黏液瘤本身也可以感染。肌肉痛、皮疹和雷诺现象可类似外周血管炎。黏液瘤栓塞继发形成的多系统动脉瘤极像结节性多动脉炎。冠状动脉动脉瘤扩张和心肌梗死也已有被归因于冠脉的黏液瘤栓塞。如果医生对患者千变万化的特征保持高度的临床怀疑，须进行恰当的鉴别诊断，将得到正确的诊断。TTE 极大方便了对腔内肿瘤的识别，可发现许多无症状的患者。腔内的血栓有时极像心腔内的肿块(图 85-4)。

4. *右心房黏液瘤* 右心房内黏液瘤占全部黏液瘤的 1/5，比左心房黏液瘤更坚实、基底更宽、累及更多的心房壁和房间隔。可起源于右心房的不同部位，包括：卵圆孔下缘、三尖瓣和下腔静脉瓣，特异性的引起三尖瓣和腔静脉的闭塞。曾有一例报告，黏液瘤起源于下腔静脉，同时有肌瘤产生上腔静脉综合征。

(1)临床表现：临床上，出现心排血量低和全身静脉压过高的症状，明显的颈静脉怒张、肝大、腹水、水肿和发绀。症状可能是发作性的，随患者体位改变而变化。通常为持续的窦性心律。间断性的晕厥发作、突然发作的呼吸困难和从不见于风湿性三尖瓣狭窄的特征，据报告出现在 1/3 的患者。右心房脱垂性黏液瘤的摆动(旋转球效应)，尤其是钙化的时候，可损伤和破坏三尖瓣，并产生重度三尖瓣反流。

(2)肺栓塞：肿瘤栓塞现象的发生在右心房黏液瘤较左心房者少见，肺动脉黏液瘤栓子已有报告。有时栓子广泛存在，产生不可逆的肺动脉高压。右心房黏液瘤曾被误诊为复发的肺动脉血栓栓塞症。

可发生广泛分散的黏液瘤肺动脉栓塞，浸润到中层，并形成动脉瘤。如果有心房间的交通存在，可发生反向性栓塞。

(3)全身表现：右心房黏液瘤患者，全身症状较少，已报告有贫血、红细胞增多和发绀。引起红细胞增多和发绀的原因可能有：卵圆孔未闭或房间隔缺损引起的右至左分流、心排血量低，血氧浓度低刺激骨髓、血管内血浓缩，或肿瘤产生的促红细胞生成素。已有报告，有非血栓性的、可能是自

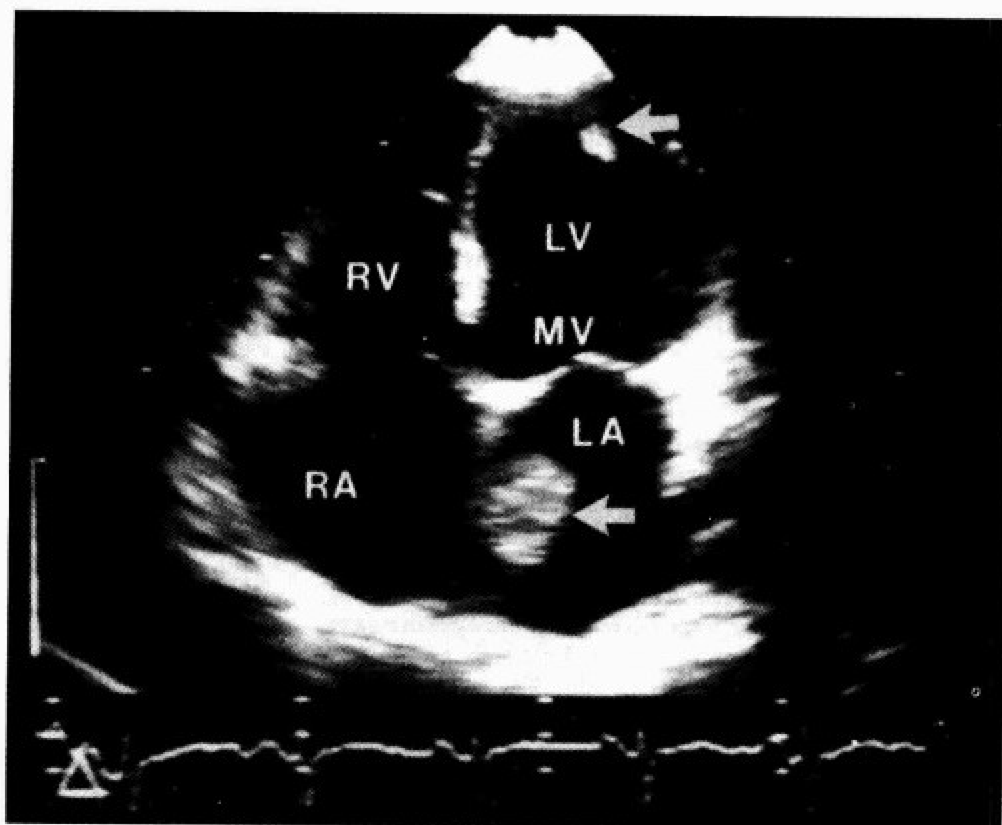


图 85-4 二维超声心动图

心尖四腔心观，来自晚期充血性心肌病患者。腔内团块（箭头），尸检证实为血栓，出现在左心房[附着于房间隔（AS）]和左心室尖部。后者的团块有的无蒂（广基），有的有蒂。MV. 二尖瓣

身免疫源性的肠系膜血管炎。

（4）听诊：可能闻及一高调的收缩早期音，它发生在第一心音的二尖瓣成分后 80ms，由来源于右心室肿瘤的搏出产生。与此响亮的肿瘤搏出音同时，可触及肿瘤震颤。先于这一响亮的肿瘤搏出音之前的，吸气增强的渐强性杂音，可能是由收缩早期三尖瓣反流引起的（见第 12 章）。伴随心房收缩，可能有一长的舒张期杂音；更常见的仅为舒张晚期隆隆样杂音，随吸气增强。如果三尖瓣损伤严重，将出现三尖瓣反流杂音，颈静脉搏动（JVP）将见到大的 V 波（见第 12 章）。可能听到舒张早期颈静脉搏动音，但比左心房黏液瘤引起的肿瘤扑落音少见。这种心音和杂音的质的变化，可极像心包摩擦音。这种心音已被称为心内膜摩擦音（见第 12 章）。

（5）心电图和胸部 X 线：心电图一般正常，虽然右心房经常扩大。已报告可出现低电压，电轴右偏和不同程度的右束支传导阻滞。胸部 X 线片可显示某种程度的右心房影突出或扩大，偶尔可见右心室影的突出或扩大。一个重要的放射学特征是轻到中度的心脏扩大，随临床严重程度的不同而异。肿瘤的钙化在右心房黏液瘤患者较常见。

（6）超声心动图：TTE 和 TEE 提供极好的右心房影像。TEE 提供肿瘤更多的细节，更清楚地确定附着的位置（见第 15 章）。大的脱垂性的房间隔动脉瘤可极像右心房肿瘤。随着这些非侵入性的显像技术的应用，现在极少需要进行右心导管检查和血管造影。

（7）鉴别诊断：右心房黏液瘤的临床特征与风湿性三尖瓣瓣膜疾病相似，但后者总是伴有明显的二尖瓣和常伴有的主动脉瓣疾病。与缩窄性心包炎和三尖瓣 Ebstein 畸形有许多相似之处。阵发性呼吸困难、突发性晕厥，症状与体征可随患者体位的改变而变化，是有用的鉴别线索。变化的杂音、发热和贫血，可能提示感染性心内膜炎。三尖瓣狭窄和反流，在类癌综合征患者中常常是突出的，但类癌瘤（后面讨论）累及肺动脉瓣和其他的特征，常可与右心房黏液瘤鉴别。右心室流出道的阻塞与右心房肿瘤相似。

5. *双侧心房黏液瘤* 心房黏液瘤可通过卵圆孔出现在双侧心房。肿瘤通常为哑铃形，有共

同的蒂附着于隐静脉裂孔(卵圆窝)的边缘。当术前作出正确的诊断时,外科手术经常能获得成功,所以强调超声心动图检查所有心腔的重要性。已有报告,每个心房有分离的肿瘤的患者,有类似的超声心动图表现。多心腔黏液瘤偶尔累及的心腔,通常不是两侧心房,更常常为家族性。

6. *左心室黏液瘤*　左心室起源的黏液瘤占已报道黏液瘤的2.5%～4%。大多数患者在30岁以下,女性发病率为男性的3倍,特征是症状出现的时间短。2/3的患者出现全身的栓子,多数在大脑。常缺乏全身症状。回顾的病案中,近一半患者有晕厥发作。症状和体格检查提示主动脉或大动脉的阻塞。TTE和TEE可很好的显示肿瘤的位置和活动度(见第15章)。左心室腔内黏液瘤的回声需要与左心室血栓和室间隔横纹肌瘤作鉴别。MRI已能识别左心室和右心室的黏液瘤(见第21章)。能根据无创性影像检查作出外科手术切除的计划,一般不需要进行心导管检查和血管造影,除非患者可能并存心脏病或冠脉疾病。二尖瓣前叶可活动的肿瘤可以经左心房进路被切除。

7. *右心室黏液瘤*　右心室黏液瘤如同左心室黏液瘤一样不常见。患者有右心衰的症状和表现,晕厥、无法解释的发热和同肺动脉狭窄一样的杂音。可发生肺栓塞。已有报告听诊有"喷射音",和延迟的肺动脉瓣关闭。舒张期可能闻及右侧肿瘤扑落音。X线照片可能发现肿瘤中的钙化。TTE和TEE,将可发现大多数右心室黏液瘤。已经诊断出一例新生儿右心室黏液瘤,并已成功的外科切除。产生类似流出道阻塞的其他肿瘤极少发生在右心室内。

8. *腔内黏液瘤的外科治疗*　外科切除黏液瘤是惟一可接受的治疗方法,鉴于栓塞和猝死的危险性,应及早进行手术。如果肿瘤黏附于隐静脉裂孔区域,为完整的切除左心房黏液瘤,作者用双心房的进路,切除房间隔的全层。通常附着于隐静脉裂孔的右心房黏液瘤,和右侧肿瘤,也应切除整个厚度的房间隔。如果间隔的大部被切除,一片紧密编织的涤纶布常常用来修复,以避免畸形、心律失常或可能的房间隔缺损。处理心脏前,应用"心脏停搏液"诱导,使心室停顿,以减少黏液瘤破碎的可能。已有报告,利用心肺分流术,妊娠期间成功地切除了左心房黏液瘤,并顺利的完成足月妊娠。已有报告外科切除了一例新生儿右心室黏液瘤。

黏液瘤,特别是钙化的时候,可因在心脏内运动损伤房室瓣膜,因此可能需要瓣膜置换或瓣环成形术修复。心房黏液瘤复发极少见,常发生在48个月内。

(二)其他原发性心脏良性肿瘤

1. *横纹肌瘤*　横纹肌瘤是婴儿和儿童最常见的心脏肿瘤。可能是错构瘤,而不是真正的新生物。这些肿瘤常为多发,通常累及心室肌,突入腔内或如带蒂的团块,可自由活动。1/3的患者伴有结节性硬化症。出现的表现可能是由于下列原因所致:心脏梗阻现象、心律失常、房室传导阻滞、心包积液、心室预激,甚至猝死。这些肿瘤可极像肺动脉狭窄,产生像在法洛四联症中见到的低氧发作。肿瘤可通过心室排出口的阶差、血管造影异常、心电图(见第15章)和MRI得到证实,进而成功的进行外科切除或心脏移植。已有报道,源于左心房带蒂的横纹肌瘤,并引起二尖瓣狭窄;分离的和多发的心肌错构瘤与横纹肌瘤,引起婴儿持续的室性心动过速,外科手术成功的进行了切除。横纹肌瘤最常在胎儿心脏超声检查中发现,14 000例胎儿超声心动图中,发现19例肿瘤,其中17例为横纹肌瘤。

2. *纤维瘤*　常发生在心室和心壁内。虽然报道的病例中,发生年龄从新生儿到65岁,但大多数发生在婴儿和儿童。纤维瘤常常钙化。近1/3的患者发生猝死,可能由于累及传导系统,产生心律失常或左心室流出道梗阻。TTE能精确描绘心室壁内的纤维瘤(见第15章)。一种有兴趣的ECG特征是电轴左偏。已有报道,全部或部分切除肿瘤以缓解梗阻,可能有极好的长期存活率;一例未进行切除(1 030g)的左心室纤维瘤青年患者,进行了心脏移植手术。

3. *乳头状纤维弹性瘤*　也称乳头状瘤或乳头状纤维瘤,起源于心脏瓣膜,偶尔源于心室内膜。常见于50岁以上患者,直到最近,外科或尸检中还有巧合发现。大体上,这些肿瘤像海葵,多发的乳头状叶,借一短蒂附着于内皮。易累及主动脉瓣,绒毛状肿瘤引起冠脉栓塞或冠脉口闭塞,导致心绞痛、心肌梗死和猝死。这些损害引起大

脑和眼栓塞的报道日益增加。起源于右侧心脏瓣膜极少见。已有报道一例三尖瓣乳头状肿瘤发生右心室流出道的阻塞。在组织学上,这些肿瘤与兰伯赘生物(Lambl's excrescences)不同,后者起源于变性的病变,通常位于半月瓣闭合线的心室面上。通过心脏超声心动图(TTE 和 TEE)影像检测,乳头状纤维弹性瘤的发现率逐渐增多。因为有大脑和冠状动脉栓塞的可能性,即使小的乳头状纤维弹性瘤,也推荐进行外科切除。

4. *脂肪瘤*　可发生在包括心包在内的心脏各处。脂肪瘤可能很大。心包内的脂肪瘤可引起心包积液,可被误认为是心包囊肿,还可表现为无症状的心脏增大或纵隔增大。心肌内的脂肪瘤有包膜,一般较小。偶尔,脂肪瘤起源于二尖瓣或三尖瓣,在超声心动图检查中像心房黏液瘤,必须与二尖瓣的囊肿或二尖瓣淋巴管瘤鉴别。手术切除脂肪瘤长期预后极好。MRI 的组织学特征,使术前可确定这些脂肪瘤(见第 21 章)。

房间隔的脂肪瘤样肥大是脂肪组织无包膜的增生,未必代表真实的肿瘤。大小为 2～8cm,可膨胀进入心房腔或上腔静脉口,此时须考虑与腔内肿块作鉴别诊断。虽然房间隔的脂肪瘤样肥大,常在尸检研究中巧合发现,它可能伴有临床上无法解释的室上性心律失常和传导异常、心包积液反复发作和猝死。TTE 和 TEE 二者的特征明显,包括因隐静脉裂孔区不足而引起的房间隔增厚呈双叶片状表现。CT 扫描和 MRI 可提供超声心动图不能提供的,非侵袭性脂肪瘤组织特征。经皮静脉活检可能证实诊断。

5. *房室结囊性瘤*　可能起源于间皮或内胚层,几乎总是良性的。这些肿瘤的患者易出现不完全或完全的房室传导阻滞,常长期存在,患者常死于完全性心脏传导阻滞或室颤。房室结囊性瘤是能引起猝死的最小的肿瘤。已经报告的患者的年龄范围为,从新生儿到 90 岁,女性占绝大多数。这些囊性瘤也已被称为房室结的间皮瘤、淋巴管乳头瘤 (lymphangioepitheliomas) 和先天性多囊瘤。虽然囊的结构可超过 3cm,除术中发现的肿瘤外,但在活体中未见报道,通常在尸检中可发现足够大的肿瘤。所有无明显原因的猝死,特别是儿童和年轻成人,应怀疑房室结囊性瘤的可能。大多数房室结囊性瘤患者,证明有完全性房室传导阻滞和晕厥反复发作。即使有完全性房室传导阻滞,窄 QRS 综合波也常见,这些患者也可维持多年的稳定期。电生理研究显示希氏束近端阻滞。电起搏应有助于维持足够的心率。但这些患者,即使在诊断性电生理研究中,和有效的心室起搏开始后,也可引起特殊的损害而发生电不稳定性和猝死。

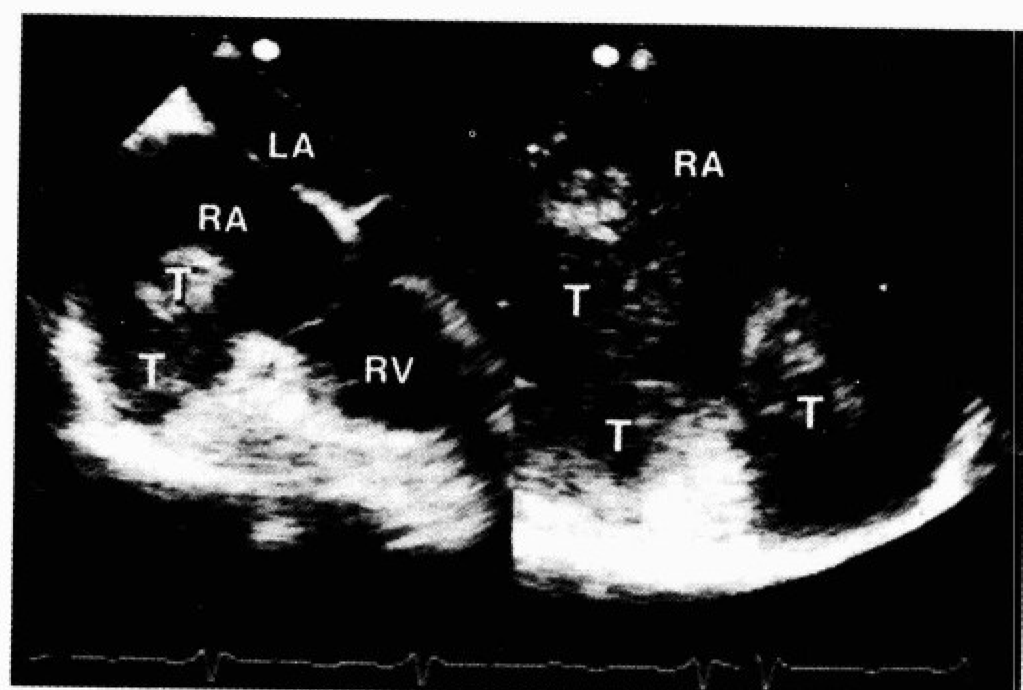
6. *血管肿瘤*　血管瘤是罕见的心脏肿瘤,通常在尸检研究中发现。冠状动脉造影产生特征性的肿瘤潮红。曾报告一例右心室巨大海绵状血管瘤患者,未经治疗自发性的消退。淋巴管瘤和血管错构瘤是罕见的原发性心脏肿瘤,通常表现为弥散性的增殖,而不是明确的肿瘤。因此,整个肿瘤的切除通常是不现实的。心脏移植可能是考虑作为选择之一。

7. *心包内的副神经节瘤*　副神经节瘤(嗜铬性细胞瘤和化学受体瘤)极少位于心包内(见第 80 章)。虽然这些肿瘤可在心腔内或心腔上的任何部位发现,但多常发生在迷走神经分布的主要区域的心脏基底部。^{131}I-间碘苯甲胍核素扫描,已提高了对纵隔肿瘤的发现和定位率。MRI 能进一步定位心脏副神经节瘤,提供引导外科切除肿瘤的详细信息。由于这些肿瘤含有大量血管、相互粘连,很难切除,心脏移植可能是需要的。人的心脏异体移植和原位自体心脏移植已应用于大的心脏嗜铬细胞瘤的患者。

8. *其他的良性肿瘤*　室间隔右侧极少是先天性良性甲状腺病(thyroid rest)生长的位置。它的增大可导致右心室流出道阻塞,这时,有完全切除的指征,是可治愈的。偶尔,良性畸胎瘤发生在心室肌,可致猝死。

(三)原发性心脏恶性肿瘤

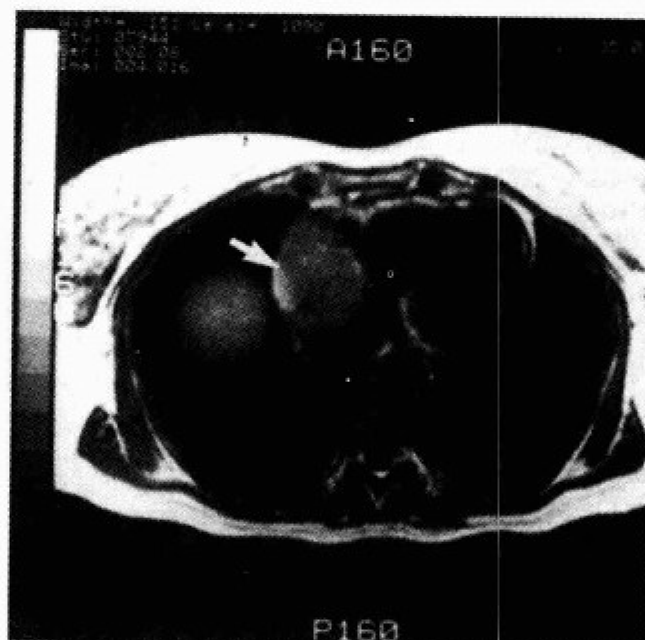
1. *血管肉瘤*　几乎所有原发性心脏恶性肿瘤都是肉瘤,大多数为血管肉瘤,常常起源于右心房和心包。密集的血管可产生连续的杂音。1/4 的血管肉瘤的病例,部分瘤体在腔内,出现瓣膜或腔静脉梗阻、特征性的右侧心力衰竭的表现和有血性液体的心脏压塞。已有右心房血管肉瘤引起心脏破裂的报道。心房血管肉瘤呈现出极不一致的组织学类型,与卡波西肉瘤有重叠。超声心动图、血管造影、CT 或 MRI 有助于诊断(图 85-5A)。冠脉造影可显示肿瘤区血管瘤的分布。虽



A



B



C

图 85-5　右心房肉瘤患者的超声心动图及磁共振图像显示

A. 双面的经食管超声心动图，来自一名 35 岁不明原因休克的女性患者。横剖面(左)显示右心房(RA)一个肿瘤(T)。矢状面(右)显示一大的、二小叶肿瘤(T)附着于右心房(RA)壁。组织学检查证明是血管肉瘤。B 和 C. 磁共振成像箭头(B 和 C)表示中间强度信号的一哑铃形右心房肿瘤，毗邻主动脉的冠脉 T_1 加权影像和三尖瓣轴向的 T_1 加权影像。记录在冠状平面，沿主动脉的右侧面的强信号强度边缘(脂肪)损失。与恶性肿瘤侵入主动脉壁有关

然肿瘤切除、放疗和化疗可部分的缓解和减轻症状，但病情迅速进展和广泛转移常使外科治疗难以执行。已有报道，对右心室医源性血管外皮细胞瘤进行了大强度的心脏区域放射治疗。

2. *横纹肌肉瘤*　是第二种常见的原发性心脏肉瘤，像血管肉瘤一样，男性多发。四个心房，心室的发病率相等，常见发生于多个位置，半数的患者出现至少一个瓣膜的显著阻塞。对原发性心脏恶性肿瘤患者的治疗，已提倡行肿瘤瘤体切除，联合放疗和化疗，但一般预后很差，存活时间短。

3. *其他的原发恶性肿瘤*　纤维肉瘤、脂肪肉瘤、原发性恶性淋巴瘤和其他细胞类型的肉瘤构成其余的原发性恶性肿瘤，但是，它们是不常见的原发性心脏恶性肿瘤。纤维组织细胞瘤好发于左心房，极少累及右侧心腔。

原发性心脏恶性肿瘤可阻塞心腔或心瓣膜、

或导致周围栓塞现象。

(四)原发性心脏肿瘤的外科治疗

广泛的切除原发恶性肿瘤，能有效地缓解病情和控制局部疾病。超声心动图(见第15章)、MRI(见第21章)和CT(见第20章)检查，因能提供三维的信息(图85-5B和C)，都对计划切除心脏肿瘤有帮助。术中的超声心动图可能有帮助于指导手术切除。有必要行辅助性的化疗和放疗，以改善长期预后，MRI可评估治疗反应。已应用心脏移植治疗，完全切除“不能手术”的良性肿瘤和不能切除的原发心脏恶性肿瘤。心脏异体和自体移植有助于切除某些心脏肿瘤(见第26章)。

(五)心包肿瘤

1. *心包囊肿* 心包或间皮囊肿是最常见的心包良性“瘤”(见第80章)。通常在常规X线照片中发现。然而，25%～30%的患者将会出现胸痛、呼吸困难、咳嗽或阵发性心动过速。心包囊肿大多数发生在30～40岁，无性别差异。虽然囊肿也可出现在纵隔上部，但右侧肋膈部最常见。仅有极少数囊肿与心包腔连接。临床表现和X线摄像，与其他心包肿瘤类似。血流动力学上，极少发生显著的心腔压缩。超声心动图、CT、MRI对鉴别诊断很有帮助。手术切除可完全缓解症状和证实诊断，然而，经皮抽吸囊肿内容物是一种引人注目的、手术切除的备选方案。

2. *畸胎瘤* 大多数畸胎瘤发生在心脏外，也有心包内的畸胎瘤，从主动脉根部或肺动脉通过血管滋养层接受血供。大多数发现在婴儿和儿童，好发于女性。已有通过胎儿超声心动图检查，在子宫内建立诊断的病例。在患有畸胎瘤的儿童中，反复发作的、非血性的心包积液常见，心包内的畸胎瘤最可能在此情况下作出诊断。肿瘤可膨胀到相当大的程度，有时直径大至15cm，引起心功能减低。手术切除是惟一有效的治疗方法，且可治愈。心内畸胎瘤和起源于室间隔的极少见，但此型畸胎瘤可成功的进行切除。

3. *间皮瘤* 在心脏和心包恶性肿瘤中排第三位。临床表现与心包炎、缩窄性心包疾病和腔静脉阻塞类似。常常抽出血性心包积液，和组织学检查可能获得诊断。男女发病比例为2:1，绝大多数发生在30～40岁。通常不可能手术切除，放疗和化疗仅能暂时改善症状。偶尔，原发性肉瘤发生在心包。

(六)主动脉原发性肿瘤

主动脉原发性肿瘤罕见，常为恶性肉瘤。表现极似主动脉夹层、主动脉缩窄，动脉粥样硬化引起的闭塞性疾病，和其他器官的恶性肿瘤。主动脉的所有部位均可能累及，远处转移常见。手术切除可缓解阻塞现象，但远处转移的肿瘤常导致疾病进展。

二、继发性心脏肿瘤

(一)一般情况

原发于某些其他器官，转移性肿瘤累及心脏，心包或两者的，是原发于心脏，心包肿瘤的20～40倍。在这些继发性肿瘤中，癌明显多于肉瘤。心脏转移多常发生在50岁以上者，无性别差异。肿瘤患者出现无法解释的心脏症状和表现，心脏扩大、心动过速、心律失常或心力衰竭，提示有心脏转移的可能。

(二)继发性肿瘤的频率和起源

哈佛大学癌症委员会，在对死于癌症的4 375患者尸检研究中，146(3.4%)例患者出现心肌的转移瘤。在Walter Reed总医院进行的2 547例尸检中，发现980例恶性疾病，124例有心脏转移。转移瘤位于心脏的为5.7%，包括心包为13.9%。在其他系列的研究中，已报告出现恶性肿瘤患者的心脏转移的差别很大，占1.5%～21%。最近，继发性心脏肿瘤发病率增加，可能与对原发肿瘤患者实行更有力的外科治疗和放疗有关。相对较低的心脏转移已归因下列因素：心脏有力的揉搓作用、骨骼肌的代谢特征、快速的冠脉血流和联接发自心脏的淋巴的外流。

所有类型的原发肿瘤都可发生心脏转移。除外恶性黑色素瘤，恶性肿瘤没有特殊的向心脏转移的倾向。恶性黑色素瘤累及心肌占50%以上。心脏转移多常在支气管肺癌和乳腺癌中出现，占1/3病例。肉眼常可见的心脏浸润，见于一半的白血病和1/6的淋巴瘤病例。

心脏转移常是广泛的全身肿瘤播散的结果，仅有极少数，转移瘤限于心脏和心包。癌性转移一般是明显可见的、多发的、分离的、小、白色、坚硬的结节；显微镜下观察，像原发肿瘤和其他器官的转移。肉瘤转移是弥散性的浸润。

转移性肿瘤，典型地是通过栓子性血源播散到达心脏的，其次为淋巴播散或直接侵入。特别易通过淋巴传播的肿瘤是支气管肺癌和乳腺癌；靠近心脏的主要渠道纵隔淋巴，似乎可以解释纵隔肿瘤转移心脏的高发病率。

(三)表现

继发肿瘤累及心脏常常有症状，极偶见，它可能是远处原发肿瘤的首发症状，或惟一的表现。有时心脏压塞快速发展，必须迅速的作出识别和适当的治疗。继发性心脏肿瘤可累及心包、心肌、心内膜、瓣膜和冠状动脉。通过腔静脉或肺静脉直接侵入心脏，或通过扩张的心肌植入，能产生腔内的肿块，导致流出阻塞或引起瓣膜阻塞(图 85-6)。根据心脏损伤的特性和位置，不同的表现，可用来识别心脏的累及。

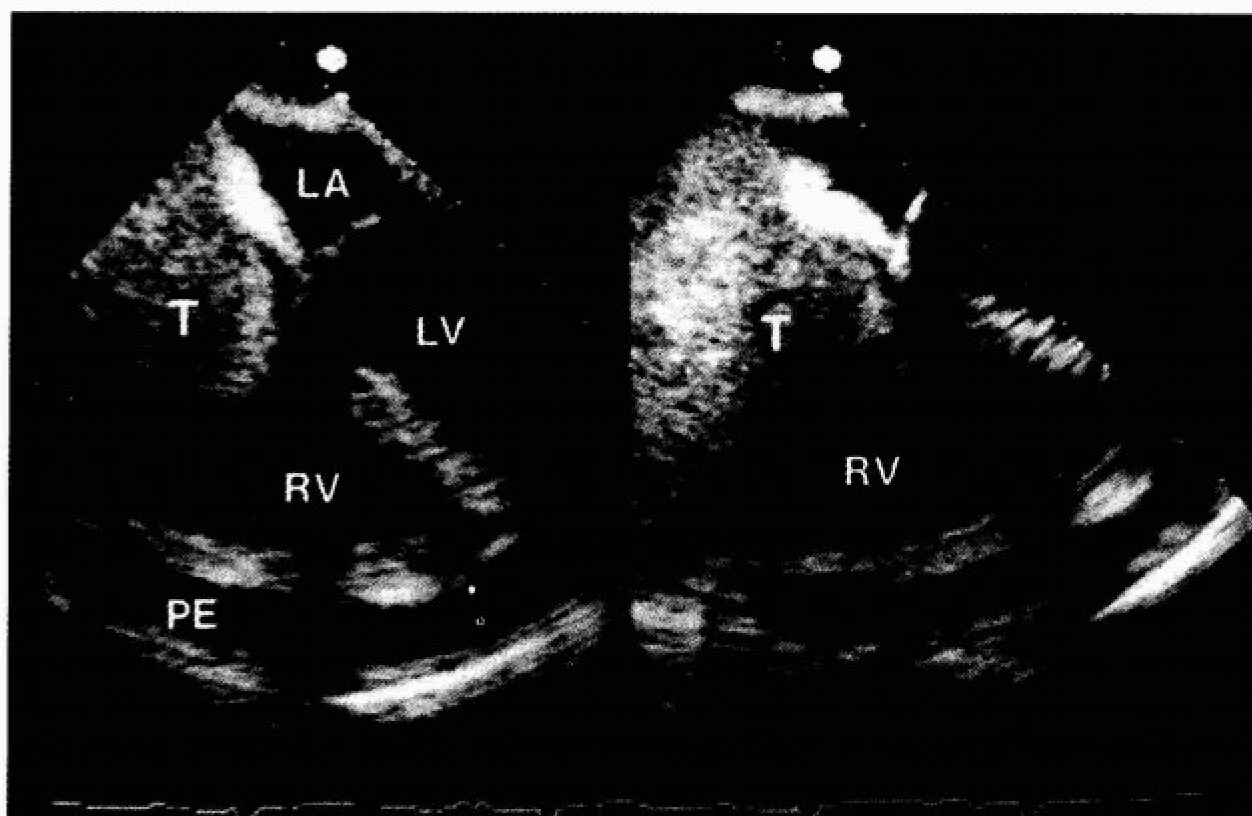


图 85-6 经食管的超声心动图

来自一名 55 岁女性患者，表现为肺癌和梗阻的上腔静脉综合征。右心室(RV)可见大的肿块(T)，收缩期(左)和舒张期(右)。随后的影像显示其起源于梗阻的上腔静脉。右心室前面的无回声区代表心包积液(PE)

1. *心包的累及* 常常首先表现为胸痛，吸气时加重和心包摩擦音。心包内的积液常常(但不总是)是血性的，可导致 X 线上显示出进行性的心脏扩大，并有心脏压塞的症状和体征，且可能是心脏恶性肿瘤的最早的表现(见第 80 章)。临床上，出现颈静脉压增高，动脉压减低，可能出现奇脉。心电图上出现 QRS 电压降低。电交替通常见于大量积液和严重心脏压塞的患者，表明需要迅速的心包穿刺放液术。超声心动图能明确心包积液，确定压塞的血流动力学特征；右心房和右心室的舒张期塌陷；下腔静脉过度充盈，伴吸气反应迟钝；随吸气改变的心内多普勒流速(见第 80 章)。心包积液和压塞可能是恶性肿瘤累及心脏的最早的表现。大量心包积液和肿瘤一起包住心脏，导致持续的心脏压缩，甚至在心包穿刺放液术后也不缓解。超声心动图和 CT 都有助于发现心包转移。在外科引流术时行心包镜检查，能用肉眼得到诊断，并在可疑区域行活检。

2. *心肌的累及* 房扑和房颤常见，有其中一项的患者，可能对常规治疗具有显著地拮抗性。室性期前收缩、严重室性心律失常可伴随于肿瘤浸润到心肌。传导紊乱和完全性房室传导阻滞也可发生。肿瘤侵入累及广泛的肌肉或心脏淋巴引流系统阻塞，可引起充血性衰竭。心肌损伤和心力衰竭也可因治疗患者的肿瘤，使用某些化疗药物引起。放疗和化疗联合使用，可协同加重心肌

损伤(见第89章)。心脏肿瘤患者最常见的心电图异常,是非特异性的ST段和T波改变,它们是肿瘤累及心肌或心包所致。肿瘤侵入心脏,可发生无心肌梗死的,显著而长时间的ST段升高。

3. *冠状动脉的累及* 恶性肿瘤患者,有下列情况可引起心绞痛或心肌梗死:动脉粥样硬化、肿瘤栓塞引起的冠脉闭塞、肿瘤引起的外周冠脉压缩,以及已接受纵隔放疗患者出现的冠脉纤维化和加速的动脉粥样硬化形成。肿瘤侵入大块的心肌或大量的心包积液者,可出现心梗型的心电图表现。

4. *腔内的肿瘤* 肿瘤的扩散,如肾细胞癌、肝细胞癌和子宫平滑肌瘤,沿着下腔静脉,进入右心房可表现为类似腔内阻塞的肿块。平滑肌肉瘤,可能原发在腔静脉(常为下腔静脉),直接扩散进入心脏。腔内的转移灶或扩展的心肌肿瘤,可进行性的减少心腔或导致瓣膜的闭塞,偶尔还可引起不明原因的发热。已经报道了成功的外科切除。腔内肿块引起的右心房和三尖瓣阻塞,极像肿瘤侵入,或以前对纵隔肿瘤行强烈放疗造成的心包压缩。全身的或肺的栓子,在原发性心脏肿瘤非常普遍,而在继发性肿瘤则不常见。右侧心腔内的血栓,在心脏超声影像中,可极像原发性或继发性肿瘤。

(四)诊断

超声心动图、TTE、TEE、CT和近期的超高速CT,可以容易的识别心包积液和腔内与心包的肿块(图85-6)(见第15章,第20章,第21章)。MRI提供了心脏解剖的整体的视图,在诊断和评价心脏原发和继发性肿瘤中,扮演了重要的角色,提供了有关肿瘤的位置、范围和附着的信息。心包穿刺放液术可迅速的缓解心脏压塞的症状,常提供确定的细胞学诊断。超声和X线透视导向,有助于安全的放置心包导管。心内膜心肌活检的结果,可确定一些患者的诊断。转移性骨源性肉瘤中的骨生成,偶尔可在X线摄影中见到。

(五)治疗

恶性心包积液,常常在心包穿刺放液术后迅速再发。根据肿瘤的细胞类型和对放疗的敏感性,选择对心脏区域进行放疗,加或不加全身性化疗的治疗(见第80章)。心脏可耐受20～40Gy剂量,超过此剂量,X线引起心包、心肌和瓣膜损伤的危险性增加。全身性的化疗,心包内可给予氟尿嘧啶、放射性金(氮介)和四环素,对恶性心包积液的患者已显示出作用。顽固的反复积液需外科建立一个心包“窗口”。经皮的球囊导管也已用于建立“心包-胸膜窗”,而无须手术。肿瘤浸润心肌的患者,也对放疗和全身化疗有反应。胺碘酮治疗反复发作的室性心动过速有效果。心脏传导阻滞需要暂时或永久的电起搏。手术切除腔内的阻塞性的继发性肿瘤,可缓解症状和延长存活时间。化疗偶尔可以达到上述效果。超声心动图证明肿瘤的退化是可能的。MRI在显示肿瘤三维特征和附着点中,扮演重要的角色。这些信息,对计划是用外科手术完全切除肿瘤,还是对肿瘤进行姑息治疗特别重要。一种新的生物学方法,正在全世界进行此领域的实验室中发展,这种方法得到了人类基因组计划和随之发展的蛋白组学知识的支持(见第5章)。对这些进展和前景,治疗心脏肿瘤的胸外科医师,有责任进行一定程度的熟悉,因为更进一步的外科技术进展,也很难显著改善患者的生存。有趣的是,许多肉瘤展示重现易位,允许生产新型嵌合基因,它可编码各种融合蛋白质。

(六)特殊情况

1. *白血病* 白血病浸润心脏,常在尸检研究中发现。大多数急性白血病患者,死后尸检研究发现有心脏的浸润,大多数有心包受累。心脏症状不常见。慢性淋巴细胞性白血病,在某些患者,已有报告可引起心肌的浸润,以及二尖瓣功能不全和充血性心力衰竭。已有报道,心肌破裂是急性髓细胞性白血病的早期表现。可有大量的心包积液(常为血性)和心脏压塞,但极大量的心包积液少见。处理包括心包穿刺放液和化疗(见第80章),偶尔,对反复出现心脏压塞患者需要进行心包减压。急性白血病可并发感染性心内膜炎,常为真菌性的。因为急性淋巴细胞性白血病治疗的进展,和患者长期缓解的改善,合并心内膜炎时已可进行瓣膜置换。

2. *恶性淋巴瘤* 累及心脏,虽然患者死亡前不常被发现,但较普遍。霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤均可发生心脏或心包转移,通过淋巴、血源播散和胸内其他肿瘤直接扩散,主要累及心包脏层和心包。心脏累及偶尔可直接引起死亡,但

死前发现不常见。

3．艾滋病与心脏肿瘤　已有论及，两种不同的恶性肿瘤累及艾滋病患者的心脏，卡波西肉瘤和少见的恶性淋巴瘤。卡波西肉瘤累及心脏可能是原发的，也可能是大范围播散过程的一部分。心包脏层是常见的部位，进而累及下面的心肌。虽然已有发生致命的心脏压塞的报道，但临床心脏功能失常轻微（见第80章）。

淋巴瘤，通常恶性程度高，在艾滋病和其他免疫抑制的患者发生率较高（见第80章）。无论是原发性的淋巴瘤，还是更为多见的继发性淋巴瘤，通过弥散性浸润，或局部结节累及心脏各层。约50%的患者可能不出现临床特征，如出现临床表现，包括：心脏扩大、心包积液和压塞、充血性心力衰竭、房性心律失常和进行性的心脏传导阻滞。超声心动图可用来显示心包积液、块状损害和室壁运动异常。经静脉活检有助于作出诊断。对这些患者进行心脏手术的经验有限。

4．类癌性心脏病　类癌瘤从不原发于心脏，仅偶尔转移到心脏和心包。肿瘤的产物产生一种特征性的心内膜和瓣膜的病理类型。肿瘤产生的类癌综合征大多数来源于胃肠道，也可来源于支气管、胆管、胰腺和睾丸。阑尾类癌瘤极少转移，或产生类癌综合征。回肠类癌，包含有吸收和减低银盐的细胞质颗粒，常转移到肝脏，和产生类癌综合征。这些类癌含有高浓度的5-羟色胺（5-HT），5-HT主要在尿中作为5-羟吲哚乙酸（5-HIAA）排泄。支气管、胰腺和胃的类癌瘤，在形态和组织学上有所不同，预后差，它的转移较回肠肿瘤广泛。它们也产生5-HT和尿中排泄5-HIAA，然而，临床现象可能不典型。虽然它们与更为典型的类癌瘤无形态和组织化学上的关系，但支气管、胰腺或甲状腺类癌，可偶尔分泌产生类癌综合征的体液物质。在胃肠道类癌病，肿瘤分泌产物进入体循环产生综合征，但直到肝转移才能识别。由于循环中的血管活性胺引起全身效应的类癌综合征，它表现为皮肤发红、肠运动过大、支气管收缩、水肿和心脏损害。在类癌瘤患者中，那些有类癌心脏病者，证明有相当高的血浆血清素和5-HIAA水平。

心脏损伤，在心脏右侧较左侧更为常见（图85-6）。当支气管肿瘤广泛累及心脏右侧时，无论是否存在心房间的交通，均会发生左侧心脏的累及。非常耀眼的白一黄色沉着物可在肺动脉和三尖瓣发现，也有不同程度的出现在右心房和右心室心内膜（见第69章）。这些沉着物的收缩，导致三尖瓣和肺动脉瓣反流和狭窄，有时产生限制型肌病。累及二尖瓣，可导致二尖瓣的狭窄和反流。显微镜检查，内膜损伤包括在正常内皮下面纤维组织的浅表性沉积。心肌可能发现转移的病灶。心脏损伤的致病原因已论及，它涉及血清素、5-HT和缓激肽。转移生长因子β（TGF-β），已被显示它由类癌斑块中的成纤维细胞产生，在基质蛋白进行性沉积中起着至关重要的作用。应用抗TGF-β抗体可能显著地抑制斑块的进展。

类癌心脏病，一直到出现心脏杂音和右心衰竭的体征，特别是颈静脉压升高，伴吸气增强的V波（三尖瓣反流的特征）时，才能被临床认识。常见的为一粗糙的、全收缩期的、位于胸骨下缘、吸气增强的心脏杂音，往往跟随一个舒张早期充盈音和舒张期隆隆样杂音（见第69章）。肺动脉瓣狭窄产生的，位于胸骨左上缘的收缩中期杂音，可能或不能被单独识别。左侧心脏瓣膜累及而伴随的杂音极少被识别。虽然肝大和不规则的多结节，腹水和水肿，可能是没有心脏累及的肝转移的特征，但可能有胸骨旁的隆起和肝脏的收缩期搏动（图85-7）。

胸部X线检查：肺野清晰，肺动脉干大小正常，心脏大小可能正常，或显示右心房和右心室扩大。心电图可示右心房扩大，但右心室肥大罕见。

超声心动图显示右心室容量过度负荷，右侧心瓣膜异常。三尖瓣典型地增厚、收缩和固定在半开放位置。三尖瓣显著狭窄时，可能出现三尖瓣穹窿。多普勒彩色血流图能识别极大多数患者中、重度的三尖瓣反流。半数患者可见肺动脉瓣异常，反流比狭窄更多见。左侧心瓣膜累及（总例数的7%）时，二尖瓣受累常多于主动脉瓣。

类癌心脏病诊断，有赖于类癌综合征（见第89章）的全身性特征的基础上，临床识别出特征性的右侧心脏的表现而确定。诊断有时在三尖瓣置换后才作出。在回肠类癌症，临床识别多结节性变形、放射性核素或CT影像的肝大，可作为转移到这个器官的必要条件。类癌瘤起源于一个能释放代谢产物到门脉循环外的部位，不参与后者

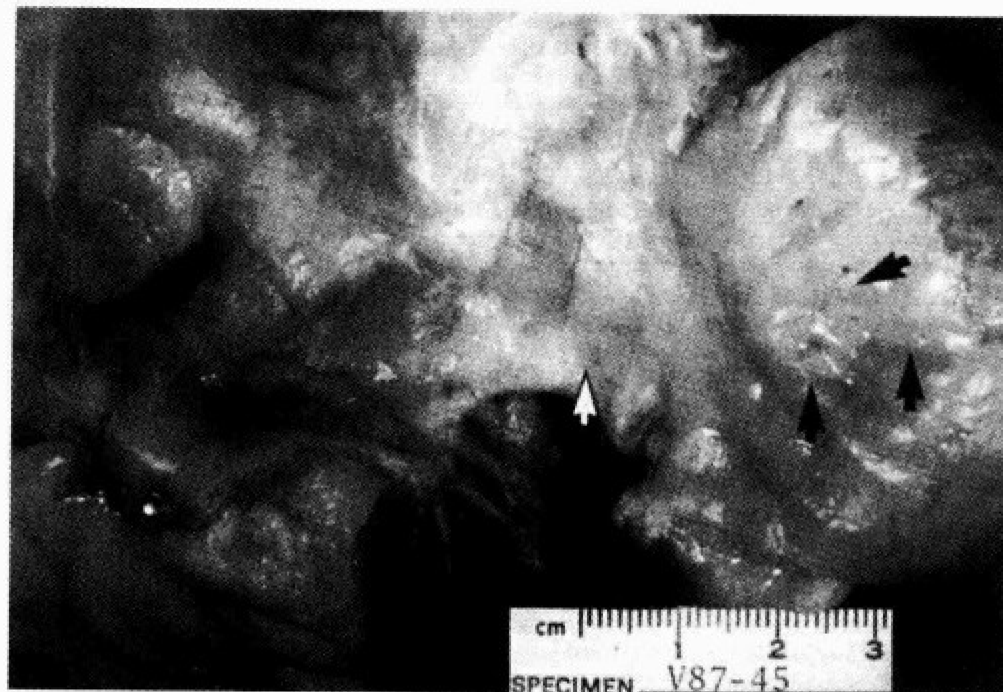


图 85-7 类癌心脏病

类癌心脏病患者的右心房，伴随有三尖瓣反流和狭窄。隆起的白色斑块（黑色箭头）在扩大的右心房和三尖瓣（白色箭头）的心内膜表面。类癌心脏病发生在19%～55%的类癌患者中

的特性。尿中排泄的5-HIAA显著升高，和色氨酸大量转移到这一代谢途径，可导致严重的低蛋白血症和烟酰胺缺乏（糙皮病）。

现用的化疗方案，至少在某些肝广泛转移患者中有部分疗效。当出现肝转移时，只有在肿瘤巨大和产生机械性阻塞时，才是去除原发性回肠病损的指征。偶尔，大量的肝转移在数量上可减少，切除可使症状缓解。导管栓塞术可在选择性的患者中行节段性的肝切除。相反，门脉外原发性肿瘤的切除，可致使心衰的快速缓解。某些类癌综合征的表现，可能被α肾上腺素能阻滞药、血清胺拮抗药和生长抑素类似物所阻断。

当类癌心脏病合并类癌综合征时，由于心衰是引起劳动力丧失和死亡常见的原因，所以有血流动力学指征时，已建议行三尖瓣置换和肺动脉瓣切开术，如有必要，还可行流出道扩大术。虽然一篇三尖瓣置换术的综述提示，生物瓣和机械瓣二者在存活率上无显著不同，但生物瓣的植入一般效果不佳。已有报道，手术后早期类癌瘤斑块扩展到生物瓣。已报道，手术死亡率为30%～60%，只有少数的患者已进行了瓣膜手术。在适当的护理和计划下，可在危险性最小的情况下进行全身麻醉。已有用球囊瓣膜成形术治疗类癌心脏病引起的三尖瓣和肺动脉瓣狭窄的报道。

参考文献（略）

见本书所附光盘

第 86 章　糖尿病和心血管疾病

Michael E. Farkouh/Elliot J. Rayfield/Valentin Fuster

（赵建功　译　孙静平　校）

一、糖尿病的临床表现 / 1983
(一)卒中 / 1984
(二)肾脏疾病 / 1984
(三)2 型糖尿病和冠心病 / 1986
(四)1 型糖尿病和冠心病 / 1986
二、脂质紊乱 / 1987
三、糖尿病类型 / 1987
四、低密度脂蛋白胆固醇 / 1987
五、极低密度脂蛋白胆固醇 / 1987
六、高密度脂蛋白胆固醇 / 1988
七、脂质紊乱的治疗 / 1988
八、糖尿病分型 / 1988
(一)血栓症 / 1988
(二)斑块破裂 /. 1988
(三)血栓前状态 / 1989
(四)内皮功能失调 / 1989
(五)高级糖基化终产物 / 1990
(六)非受体介导的机制 / 1990
九、临床意义 / 1990
(一)脂质紊乱 / 1990
(二)血糖控制 / 1991
十、药物治疗 / 1992
(一)磺脲类药物 / 1992
(二)瑞格列奈 / 1992
(三)二甲双胍 / 1992
(四)噻唑烷二酮类 / 1993
(五)α-葡萄糖苷酶抑制药 / 1994
(六)胰岛素 / 1995
十一、糖尿病治疗的新进展 / 1995
(一)2 型糖尿病：英国前瞻性糖尿病研究组试验 / 1995
(二)1 型糖尿病：控制糖尿病和并发症的研究 / 1996
十二、2 型糖尿病的预防 / 1996
(一)药物治疗预防糖尿病进展 / 1997
(二)糖尿病的早期检测 / 1997
(三)AHA 预防Ⅳ：危险分层 / 1998
(四)高血压和肾病 / 1998
十三、多因素强化干预 2 型糖尿病长期随访研究(STENO-2) / 2000
十四、急性冠状动脉综合征 / 2000
十五、慢性冠状动脉疾病 / 2002
十六、冠状动脉血运重建 / 2002
(一)糖尿病患者血运重建的选择：冠状动脉旁路移植手术和球囊血管成形术 / 2003
(二)经治疗的糖尿病患者行冠状动脉旁路移植术优于球囊血管成形术的理论解释 / 2004
(三)现代经皮冠状动脉介入技术(药物洗脱支架出现前) / 2004
(四)经治疗的糖尿病患者多支血管支架术和冠状动脉旁路移植术的比较 / 2005
(五)再狭窄的预防 / 2006
十七、药物洗脱支架的应用前景 / 2006
(一)旁路手术的预后 / 2006
(二)西罗莫司药物洗脱支架临床研究：人类首次实践 / 2006

（三）临床西罗莫司洗脱支架研究：第一次双盲、随机临床试验 / 2007
（四）临床西罗莫司药物洗脱支架研究：美国关键性随机临床试验 / 2007
十八、充血性心衰 / 2008
十九、未来的方向 / 2008

糖尿病已成为全球范围内危害人类健康的一大威胁。在美国，糖尿病发病率的增高，部分是人口老龄化原因，同时也是由于肥胖和惯于久坐的生活方式增多。无论 1 型糖尿病还是 2 型糖尿病，均是冠心病（coronary artery disease，冠心病）和脑卒中非常强的危险因子（表 86-1）。有 80％的糖尿病患者死于动脉粥样硬化，而非糖尿病患者中只有 30％死于动脉粥样硬化。一项由美国国家健康协会（National Institutes of Health，NIH）进行的大型队列研究显示，在美国的一般人群中，心脏病死亡率的下降趋势明显快于糖尿病人群。事实上，这一时期女性糖尿病患者心脏病的死亡率是增加的。在因糖尿病并发症住院的患者中，75％以上是由于动脉粥样硬化。

表 86-1　糖尿病患者发生心血管疾病危险因素的临床评价

吸烟
估计包/年
血压
年限（如果知道），目前和既往用药，评价是否存在 正立位置的高血压
血脂和脂蛋白
饮食习惯，饮酒，运动量和是否做增氧健身法
血脂异常、出疹性黄瘤、脂血，视网膜炎、黄斑瘤，甲状腺功能检查
LDL，HDL，胆固醇，空腹三酰甘油
单泡尿微量白蛋白/ 肌酐比值（在微量白蛋白尿和巨量白蛋白尿中）
血肌酐
不要依赖蛋白检测芯片，因为阴性结果可能反映检测缺乏敏感性
血糖情况
糖尿病年限；糖尿病家族史；大血管、肾脏和视网膜并发症
实验室：FPG，每 3 个月检查血红蛋白 A_{1c}：诊断 FPG＞126×2；空腹血糖受损 110～126×2；如有疑问，让患者做 2h 口服葡萄糖耐量试验

FPG. 空腹血糖；HDL. 高密度脂蛋白；LDL. 低密度脂蛋白

糖尿病加速了所有患者的动脉粥样硬化进程，使冠状血管病变累及支数更多，动脉粥样硬化病变更弥散（图 86-1）。心导管检查显示糖尿病患者近段和远段冠心病更严重。另外，糖尿病患者中，斑块溃疡和血栓形成的发生率很高。糖尿病的心血管并发症包括冠心病、外周动脉疾病、肾病、视网膜病变、心肌病和可能的神经系统病变（包括滋养血管）。这些观察结果，进一步表明糖尿病患者发展为心血管疾病的危险增加，同时也提醒医生应纠正所有的代谢异常。了解这些基本风险的机制，医生就可以更好地进行预防。

一、糖尿病的临床表现

已确定的糖尿病危险因素见表 86-2。大约 80％的糖尿病患者是 2 型糖尿病，其特征是 40 岁后发病。2 型糖尿病的代谢机制是抗胰岛素和胰腺 β 细胞分泌胰岛素的遗传学程序性缺陷联合作用的结果。2 型糖尿病的患者，从抗胰岛素至发病需 8～10 年，而且，抗胰岛素和心血管的其他危险因素相关，如血脂异常、高血压和促凝血状态。这些危险因素合在一起就称为 X 综合征、代谢综合征以及心血管代谢不良综合征。很多代谢综合

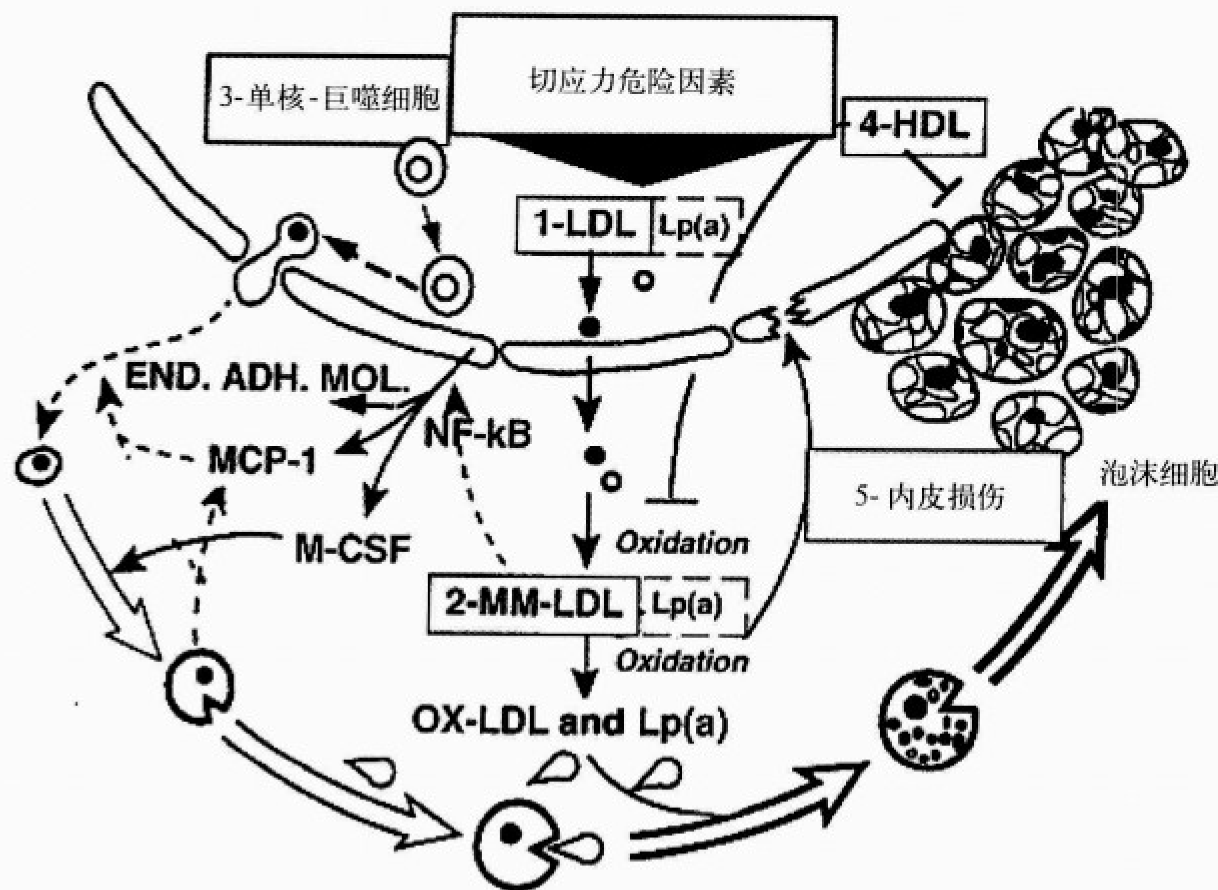


图 86-1　疾病分期示意图

根据大体病理学和临床所见的冠状动脉粥样硬化进展的阶段和病变形态学。LDL. 低密度脂蛋白；OX-LDL. 氧化低密度脂蛋白；MM-LDL. 轻度修饰的低密度脂蛋白；HDL. 高密度脂蛋白；Lp(a). 脂蛋白 a；END. ADH. Mol＝内皮细胞黏附分子；MCP-1. 单核 细胞趋化因子-1；NK-Kb. 核因子 kappa B；M-CSF. 巨噬细胞集落刺激因子；数字 1～5. 冠状动脉粥样硬化进展分期(详见正文)

征的患者在发展为显性糖尿病之前，表现为多年的空腹葡萄糖受损(impaired fasting glucose, IFG)或葡萄糖耐量减低(impaired glucose tolerance, IGT)。

糖尿病新的诊断标准空腹血糖截断值从 7.8mmol/L(140mg/dl)降到 7.0mmol/L(126mg/dl)。正常血糖的上限阈值从 6.38mmol/L(115mg/dl)降到 6.0mmol/L(110mg/dl)。现在，空腹血糖在 6.0～6.9mmol/L(110～125mg/dl)已被称为空腹葡萄糖受损。这些变化不需通过口服葡萄糖耐量试验来诊断糖尿病，而信赖于空腹葡萄糖水平的升高。

与 2 型糖尿病不同，1 型糖尿病(占糖尿病患者的 10%)通常是由于胰腺 β 细胞的免疫损害所致。1 型糖尿病有 2 个典型的发病高峰(4 岁和 13 岁)，也可发生在任何年龄。其典型的病变是微血管疾病(肾病、视网膜病变)，但也可导致冠心病。

(一)卒中

与非糖尿病者相比，糖尿病患者的卒中死亡率是非糖尿病患者的 3 倍。旁正中穿入动脉是脑血管疾病最常见的部位。另外，糖尿病增加了严重颈动脉粥样硬化的可能。颈动脉栓子可增加糖尿病患者的脑损害，而在非糖尿病者只是导致短暂性脑缺血发作。

(二)肾脏疾病

1 型糖尿病和 2 型糖尿病患者中，有 40%可发生肾病。危险因素包括血糖控制不佳、高血压和种族特性(黑人、墨西哥人、印第安比马人)。表 86-3 概括了评估糖尿病患者肾脏状态的重点。微量蛋白尿是糖尿病肾病最早期的临床表现，在肾脏组织学检查正常时即可发生。糖尿病控制和并发症试验(diabetes control and complications trial, DCCT)和英国前瞻性糖尿病研究组试验(the United Kingdom Prospective Diabetes Study group trial, UKPDS)显示，严格控制血糖可防

表 86-2 糖尿病患者易感危险因素的评价

体重和脂肪分布
病史
开始超重的年龄，肥胖家族史
体格检查
测量体重(kg)身高(m)；计算体重指数(BMI，kg/m^2)BMI 在 25-29.9 为超重，>30.0 为肥胖，糖尿病患者 BMI>27 应视为高危；测量腰围(男性>101cm(40 英寸)，女性>91.4cm(36 英寸)为腹型肥胖)
体力活动
病史：工作，户外活动，步行，有氧运动；女性，儿童保育，和家务劳动
体格检查：用心脏康复设施评价心血管适应度的水平
家族史
心脏病、猝死、胆固醇水平升高、吸烟史；高血压；糖尿病，尤其是一级亲属
实验室
测量一级亲属的空腹血糖和血脂

BMI. 体重指数

止微量蛋白尿的发生和发展。初步研究数据显示，胰腺移植的患者即使已出现蛋白尿，但 10 年后肾小球病变也会有所改善。

在 2 型糖尿病的患者进行的英国前瞻性糖尿病研究试验和 1 型糖尿病患者中使用卡托普利的研究显示，控制血压可延缓肾病进展。血压应维持在<130/85mmHg(17.3/11.3kPa)，而血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme，ACE)抑制药是首选的降压药。然而，UKPDS 试验显示，卡托普利与阿替洛尔在血压控制方面并无差别。在 1 型糖尿病患者中，采用 ACE 抑制药降低血压的益处表现在疾病的早期，即仅有微量蛋白尿异常。

目前，没有充足的证据表明，在无微量蛋白尿，血压正常的糖尿病应推荐用 ACE 抑制药。尽管在 2 型糖尿病患者中，筛查微量蛋白尿对预测进展为严重性肾病变方面不如在 1 型糖尿病患者中有用，但一旦发生微量蛋白尿，肾小球滤过率(glomerular filtration rate，GFR)的损失率和 1 型糖尿病患者是相同的。尽管如此，医生仍应建议至少 1 年筛查 1 次微量蛋白尿，因为诊断微量蛋白尿的危险/益处比证明，ACE 抑制药的治疗不单单用于肾脏疾病，还对降低心肌梗死的发病率有益。

表 86-3 肾脏状态的评估

尿白蛋白和总蛋白
1 型糖尿病和 2 型糖尿病的患者，每年筛查微量白蛋白；单泡尿液的微量白蛋白/肌酐比值，最好是晨起第一次尿标本(正常<30mg/g 肌酐)；必须排除引起蛋白尿的其他疾病
如晨起第一次尿白蛋白/肌酐>300mg/g，即存在巨量蛋白尿且通常不能被 ACE 抑制药所逆转；参考肾脏病学。
肾病综合征：尿蛋白>3g/d；参考肾脏病学
需要咨询肾病学家的其他情况有：糖尿病患者肌酐从 1.4 上升到 2.0 以上，肌酐升高和出现尿毒症症状，微量白蛋白尿对 ACE 抑制药无反应
尿液分析
红细胞、脓尿、管型需要咨询肾病学家
血压评估
如存在高血压，排除继发性的原因，包括进展性肾功能不全
ACE 抑制药治疗作为第一选择，即使在美国黑人中也如此(应排除高钾血症或其他并发症)
血尿素氮，血肌酐和肾小球滤过率
每年应测定一次 24h 尿肌酐清除率和血肌酐；这是不需应用放射性核素评估肾功能的最准确的方法

ACE. 血管紧张素转换酶

使用 ACE 抑制药的患者应监测血钾的变化，因为在 4 型肾小管酸中毒时，可能会发生高钾血症。限制钠摄入可降低血压，因此应该推荐。饮食中的蛋白应调整至每天 0.8g/kg 以降低肾小球内压。

最近，评价血管紧张素受体拮抗药（angiotensin receptor Blockers，血管紧张素受体拮抗药）（包括氯沙坦和依贝沙坦）的临床试验已显示其对糖尿病肾病患者，具有显著的肾脏保护作用。在心血管结果上，血管紧张素受体拮抗药和常规治疗组间无明显差异。

对糖尿病肾病最佳的治疗方案是应用 ACE 抑制药或血管紧张素受体拮抗药控制血压；控制血糖；限制钠盐摄入及调整蛋白摄入。

糖尿病患者渐进性肾功能不全：除了这些测量指标外，如果出现大量蛋白尿增加或渐进性肾功能不全，患者就应该去看肾病专科医生。强烈建议避免肾动脉造影检查。渐进性肾功能不全的患者，通过限制饮食中的蛋白，将减少含氮有害物的积聚，并可对肾功能不全的进展产生有益的影响。

（三）2 型糖尿病和冠心病

冠心病与 2 型糖尿病有很强的相关性，且无论病程长短，冠心病都是死亡的首要原因。2 型糖尿病患者与普通人群相比，心血管疾病的相对危险度增加 2～4 倍。女性糖尿病患者与男性患者相比，这一相对危险度的增加尤其不成比例。如果绝经前患了糖尿病，则心脏保护作用即消失。高血糖的程度和持续时间是发生微血管并发症的一个很强的危险因素，但在 2 型糖尿病，大血管并发症与患者糖尿病的持续时间和严重性的关系并不肯定。即使葡萄糖耐量受损是最轻微的高血糖症，它也能使心血管疾病的危险增加。

在 2 型糖尿病的遗传易感性人群中，最先检测到的征象是抗胰岛素，往往在糖尿病发病前长达15～25 年就能发现。几个致动脉粥样硬化因素与抗胰岛素相关，动脉粥样硬化过程，在临床高血糖症出现前几年就已经开始。代偿性高胰岛素血症是否在抗胰岛素患者的动脉粥样硬化形成中起作用尚不清楚。许多前瞻性研究显示空腹或餐后高胰岛素血症与未来冠心病的发生相关。然而，这种关联在白人，中年男性中已被证明，而在女性和其他种族中尚未明确。

在 2 型糖尿病患者中，高血糖症本身在加速动脉粥样硬化进展中起重要作用。致动脉粥样硬化的血糖水平尚不确定，但可能在葡萄糖耐量受损的定义范围内（即口服葡萄糖耐量试验中，空腹血浆葡萄糖水平＜7.0mmol/L（126mg/dl），30、60、90min 血浆葡萄糖浓度 ＞ 11.1mmol/L（200mg/dl），2h 血浆葡萄糖水平在 7.8～11.1mmol/L（140～200mg/dl）。

尽管所有这些因素均起作用，但基于人群的研究显示高血糖的程度增加冠心病和心血管事件的危险。

（四）1 型糖尿病和冠心病

与 2 型糖尿病对照，在 1 型糖尿病患者中，能够检测到与高血糖症相关的心血管危险因素。对这些患者的长期随访研究显示 30 岁以后心血管疾病死亡率增加。有证据显示，糖尿病加速了一般人群中，年轻患者发生的早期动脉粥样硬化的进程。1 型糖尿病患者冠心病的死亡率显著增加，到 55 岁时，这些患者中有 1/3 将死于冠心病。女性 1 型糖尿病的患者，其绝经期前的保护作用丧失。

已证明，糖尿病肾病显著增加冠心病的患病率。糖尿病肾病定义为存在蛋白尿，GFR 降低及高血压。存在蛋白尿的患者可被分为两组：巨量蛋白尿患者（＞300mg/d）和微量蛋白尿患者（30～300mg/d）。与无蛋白尿的患者相比，有严重蛋白尿患者的心血管死亡率的危险性增加了将近 10 倍。另一组研究显示，有蛋白尿较没有糖尿病肾病的患者发生冠心病的危险高 15 倍。已证实，在巨量和微量蛋白尿患者中，冠心病的发病率和死亡率有增加的危险，在对糖尿病患者进行心血管危险评估时，必须同时考虑这两者的作用（图 86-2）。

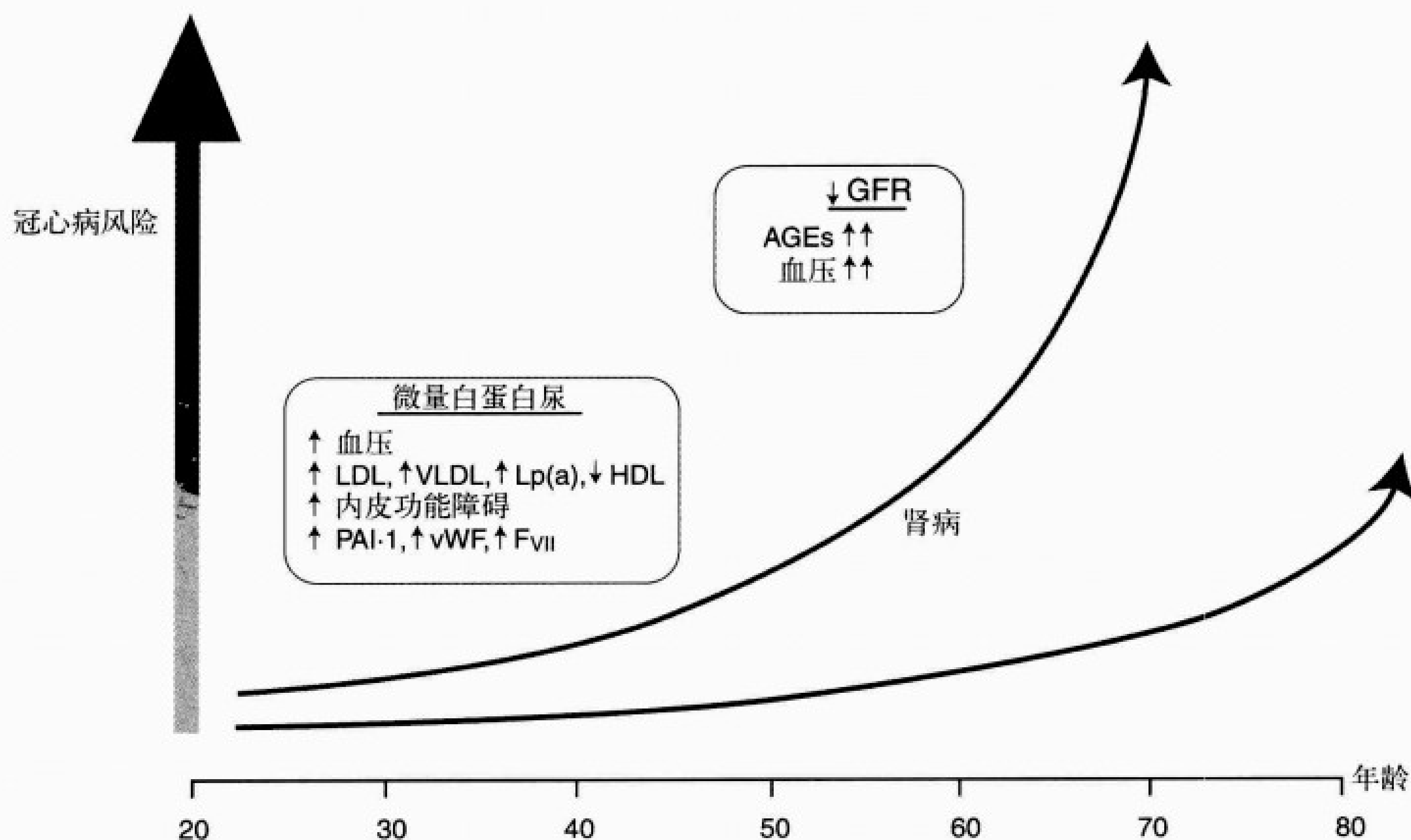


图 86-2　糖尿病患者的冠心病风险,有遗传因素者发生糖尿病肾病亚组的分析

在这些患者中,冠心病的风险显著增加(经授权出自 Aronson 和 Rayfield)

二、脂质紊乱

脂质紊乱是糖尿病患者心血管疾病治疗的基础之一。许多因素影响这些患者的脂质水平,包括血糖控制情况、是1型糖尿病还是2型糖尿病及是否存在糖尿病肾病。

三、糖尿病类型

1型糖尿病患者,脂质谱的主要决定因素是血糖控制的水平。当血糖控制水平受损时,低密度脂蛋白(low-density lipoprotein,LDL)中度增加、三酰甘油水平显著增加、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein,HDL)降低。在2型糖尿病患者,脂质异常不仅与高血糖有关,而且与抗胰岛素状态间相互作用有关。2型糖尿病患者的LDL水平可能正常,但极低密度脂蛋白(very-low-density lipoprotein,VLDL)-三酰甘油水平升高和HDL水平降低。VLDL-三酰甘油的预期升高水平通常不超过100%。

四、低密度脂蛋白胆固醇

尽管控制良好的1型糖尿病或2型糖尿病患者的LDL水平正常,但LDL致动脉粥样硬化的特性是增加的。载脂蛋白B和LDL磷脂成分的糖基化,改变了LDL清除率和对氧化修饰的易感性。载脂蛋白B的糖基化作用主要发生在LDL受体结合域,并且直接与葡萄糖水平相关。结果是LDL受体介导的摄取受损,从而导致LDL的清除率受损。糖基化也使LDL更易发生氧化修饰。糖基化物和LDL氧化产物结合生成的产物较单独的糖基化或氧化的LDL更具致动脉粥样硬化特性。这种LDL分子很容易被大动脉内膜细胞和巨噬细胞摄取,形成泡沫细胞。

伴有抗胰岛素的2型糖尿病患者,其LDL颗粒较小,富含三酰甘油但胆固醇含量较少(小而密的LDL)。这种LDL颗粒可独立于总LDL水平使冠心病的危险性增加,可能是因为它们对氧化修饰的易感性增加。因此,即使这些患者的LDL水平正常,但小而密的LDL水平增高,可能引起这些患者冠心病的危险性增加。

五、极低密度脂蛋白胆固醇

糖尿病患者VLDL水平较高,是游离脂肪酸释放增加和血糖水平增高的结果。肝脏生成三酰

甘油增加，导致富含三酰甘油的大的VLDL颗粒。VLDL颗粒的大小，主要取决于可获得的三酰甘油量，是决定它们最终结局的一个重要因素。大的VLDL颗粒不易转化为LDL；它们通过其他途径从循环中清除。由于经脂蛋白脂肪酶清除VLDL也受到影响，导致VLDL三酰甘油水平升高。此外，大量富含三酰甘油的大VLDL伴随着小而致密的致动脉粥样硬化LDL颗粒的增加。许多研究显示，三酰甘油水平升高与糖尿病患者患冠心病的危险增加有关。相反，三酰甘油水平增加与非糖尿病患者冠心病的危险无关。

六、高密度脂蛋白胆固醇

在糖尿病和非糖尿病患者中，低HDL水平是发生冠心病的一个很强的危险因素。糖尿病患者HDL生成减少而分解增加。HDL生成减少是脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase，LPL)活性降低的结果。LPL不能有效分解VLDL导致供HDL生成所需的表面成分减少。相反，糖尿病高三酰甘油血症患者HDL分解代谢增加，产生易被肝脏酶分解的富含三酰甘油的HDL_2。

七、脂质紊乱的治疗

美国糖尿病协会发表了与美国国家胆固醇教育计划一致的关于脂质紊乱治疗的文件。治疗糖尿病患者的基础是以调节饮食、减轻体重、体育锻炼及最大程度地控制血糖为中心。美国国家胆固醇教育计划(the national cholesterol education program，NCEP)成人治疗组Ⅲ报告了他们治疗高脂血症施行情况的总结。

最显著的修改之一是将无冠心病(coronary heart disease，CHD)的糖尿病患者与冠心病患者的危险性提高到同一水平。因此，无论有无冠心病，所有糖尿病患者的低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C)应降低到＜2.6mmol/L(100mg/dl)。

八、糖尿病分型

如前所述，1型糖尿病患者脂质紊乱的治疗是与血糖控制密切相关的。对1型糖尿病患者的治疗，一线策略首先是控制血糖。

在1型糖尿病患者，控制血糖可使三酰甘油水平显著降低，但对HDL水平影响很小，甚至没有影响。2型糖尿病患者如非药物治疗效果不好，尽早开始药物治疗。

高脂血症的药物治疗在糖尿病和非糖尿病患者是相似的，但糖尿病患者需要注意某些事项。

纤维酸衍生物能够有效治疗糖尿病高三酰甘油血症，且对糖代谢无任何副作用。2型糖尿病患者用吉非贝齐治疗，可降低心血管事件的发生率。这些药物可使三酰甘油水平正常的患者的LDL水平降低5%～15%，但在高三酰甘油血症患者，LDL的水平反而升高。这种升高可能是由于致动脉粥样硬化的LDL颗粒分解代谢所致，从而使致动脉粥样硬化的LDL减少。

虽然烟酸可降低胆固醇和三酰甘油水平同时升高HDL，但通常在糖尿病患者中不宜应用。因为它可诱导产生抗胰岛素，对控制血糖不利。

羟甲基戊二酰辅酶A(hydroxymethylglutaryl coenzyme A，HMG-CoA)还原酶抑制药是降低2型糖尿病患者胆固醇水平的另一类有效的药物，并且它对血糖控制没有副作用。一项评价降胆固醇药物的研究发现，在心绞痛或陈旧性心肌梗死患者的二级预防中，应用辛伐他汀，对发病率和死亡率的影响，在糖尿病人群比总人群更显著。

胆酸树脂能降低糖尿病患者LDL的水平，但它能引起三酰甘油水平显著升高，尤其当VLDL水平已经很高或者糖尿病控制不佳时。在LDL和VLDL水平均高的患者中，小剂量的胆酸树脂可与纤维酸衍生物联合应用。

(一)血栓症

糖尿病被公认为是发生急性冠状动脉综合征最重要的危险因素。糖尿病和急性冠状动脉血栓形成之间的联系是多因素的，包括斑块破裂与局部和起主要作用的全身血栓源性因子之间的相互作用。

(二)斑块破裂

急性斑块破裂在急性冠状动脉血栓形成进展中的作用已有详细描述。虽然富含脂质核心的斑块被认为是启动这一过程的原因，但对糖尿病的积极内科治疗在降低斑块破裂的风险及改善临床预后方面有积极的作用。

人们还深入认识到并非所有的粥样斑块破裂都将导致临床事件。局部和全身血栓源性因子之

间复杂的相互作用是能否发生有临床意义的血栓形成的重要决定因素。

(三)血栓前状态

糖尿病患者血小板聚集性的增强,与心血管事件的增加相关。糖尿病患者有对诱导聚合剂反应性增高的血小板。主要机制被认为是促凝血素产物的增加。糖尿病患者心血管事件发生率的增高被证实与血小板聚集性增强有关。

糖尿病患者的 von Willebrand 因子水平升高,与血管并发症相关。另外,业已证明抗胰岛素综合征与血浆 von Willebrand 水平升高有关。同样,糖尿病患者纤维蛋白原水平常常是升高的,也是心血管并发症的预测因子。纤维蛋白原水平反应了血糖控制情况。

糖尿病患者的Ⅴ,Ⅶ,Ⅹ,Ⅺ和Ⅻ因子水平也是升高的。Ⅶ因子水平与空腹血糖水平直接相关。已有的证据认为高血糖水平与凝血过程的激活相关。由于血糖升高时,抗凝血酶Ⅲ活性降低,因此控制血糖可能在限制糖尿病患者的血栓形成及血栓相关的并发症方面起着关键的作用。

抗胰岛素综合征以血纤维蛋白溶酶原激活物抑制药-1(plasminogen-activator inhibitor-1, PAI-1)水平升高为标志。血浆纤溶活性受损可导致心肌梗死风险性的增加。已证实,空腹血浆胰岛素水平与 PAI-1 浓度直接相关。血糖对产生 PAI-1 的组织有直接影响,由此对糖尿病患者纤维蛋白溶解受损的存在又有了另一种解释。即使抗胰岛素得到改善的血清三酰甘油水平仍与纤维蛋白溶解受损密切相关。

(四)内皮功能失调

高血糖症诱导一些黏附分子的表达,如 VCAM-1、ICAM-1 和 E 选择素(图 86-3)。高级糖基化终产物(advanced glycosylation end products,糖基化终产物)与其受体结合可产生氧化应激和转录因子 NF-KB 及 VCAM-1。糖尿病动脉粥样硬化的早期改变,可能是单核细胞与内皮细胞表面的黏附反应增强的结果。高血糖症诱导的内皮功能失调被认为主要是由于氧自由基的产生增加,使内皮细胞衍生的舒张因子(endothelium-derived relaxing factor,EDRF)失活造成的。持续高血糖水平引起自由基增加,导致葡萄糖自动氧化、脂质氧化和高级糖基化终产物的代谢。高级糖基化终产物迅速灭活一氧化氮,导致内皮依赖的血管舒张因子失活。内皮功能失调在临床上是以前臂阻力血管对内皮依赖性物质如乙酰胆碱的舒张反应来评价的。已确定,空腹血糖浓度降到 6.1~7.0mmol/L(110~126mg/dl)者,可发生体内的内皮功能失调。

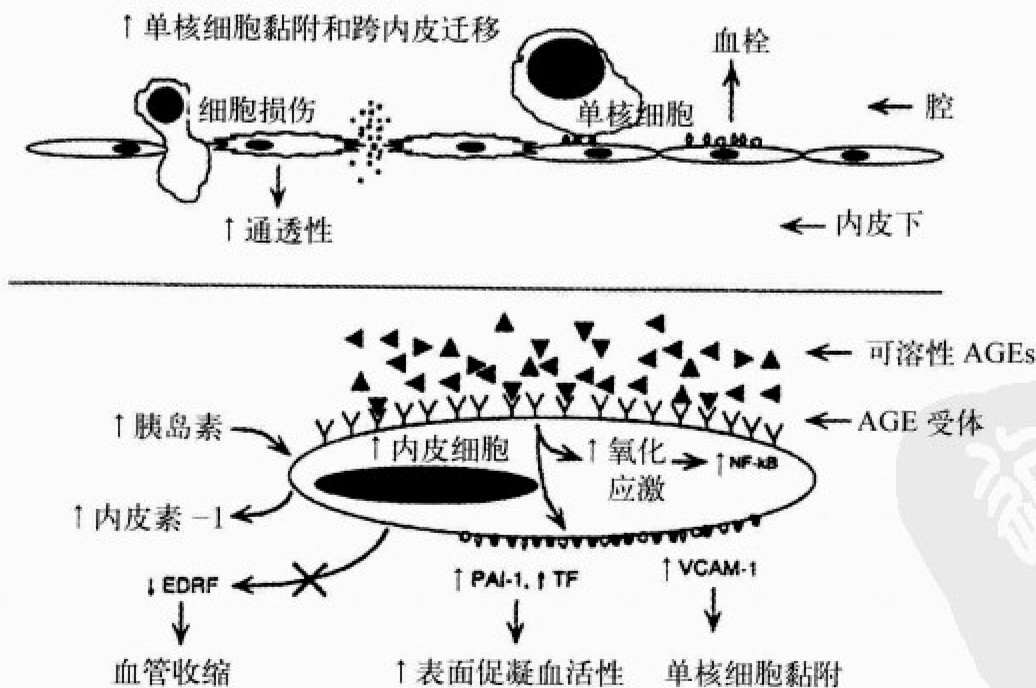


图 86-3 糖尿病引起内皮功能紊乱的形成

PAI-1:纤维蛋白原激活物抑制药-1; TF:组织因子。(详见正文)(经授权出自:Aronson 和 Rayfield)

（五）高级糖基化终产物

糖基化终产物是非酶糖蛋白与脂蛋白相互作用形成的，继而在血管组织上交联。在老年人和糖尿病患者，糖基化终产物的形成速度由血糖浓度和暴露时间所决定。糖基化终产物加速了动脉粥样硬化的形成，其机制是多方面的，可分为受体介导和非受体介导两方面。通过免疫组化的方法已证实在糖尿病和动脉粥样硬化患者的粥样斑块和心肌中有糖基化终产物的沉积。另外，与无冠心病的患者相比，有冠心病的2型糖尿病患者的血清糖基化终产物水平明显升高。在1型糖尿病患者中，血清糖基化终产物水平与等容舒张时间（isovolumetric relaxation time，IVRT）和舒张期左心室直径呈正相关。收缩期参数与血清糖基化终产物水平无关。

药物治疗可以抑制糖基化终产物的形成。氨基胍类可以抑制糖基化终产物的早期非酶阿马多利产物（amadori products）的形成，交联裂解剂可使血管组织上已经形成的糖基化终产物裂解。

糖基化终产物细胞的相互作用是通过细胞膜上的一个特殊糖基化终产物决定因子受体完成的。事实上，所有参与动脉粥样硬化的细胞上均存在糖基化终产物受体，如单核巨噬细胞、内皮细胞和平滑肌细胞（smooth muscle cells，SMCs）（表86-4）。糖基化终产物与其受体结合后，单核细胞发生化学趋向性，随后其单核细胞浸润，穿过完整的单层内皮细胞。对人体动脉粥样斑块的病理学研究发现，在增厚的内膜上有糖基化终产物受体的细胞浸润。单核巨噬细胞与糖基化终产物相互作用促进以下介质的产生：包括白介素1（Interleukin-1，IL-1）、肿瘤坏死因子α（tumornecrosis facotr-1，TNF-α）、血小板衍化生长因子（platelet-derived growth factor，PDGF）和IGF-1。

在培育的老鼠平滑肌细胞中，糖基化终产物修饰的蛋白与糖基化终产物受体的结合加快了平滑肌细胞的增殖。可以推测这种反应是由细胞因子或生长因子所诱导产生。总之，糖基化终产物产生的增加，包括了糖基化终产物蛋白与血管壁细胞受体介导的相互反应，及随之发生的炎症细胞向病变处的迁移及生长因子和细胞因子的综合作用。

（六）非受体介导的机制

蛋白质和脂蛋白的糖基化修饰可影响它们正常的功能（表86-4）。基质成分如Ⅳ型胶原，板层素和玻璃体结合蛋白的糖基化可降低阴离子硫酸肝素（heparin sulfate，HS）的结合，从而加速HS的循环。HS的缺乏可通过生长因子在基质联合的蛋白多糖和细胞之间的重新分配而诱导其他基质成分代偿性的增加。Ⅳ型胶原细胞结合区域的修饰可导致内皮细胞黏附降低。

表86-4　糖基化终产物促动脉粥样硬化形成作用

促进炎症发生
* 分泌细胞因子（TNFα，IL-1）
* 单核巨噬细胞的趋化性刺激物
细胞增殖的诱导作用
* 刺激单核细胞和（?）SMCs中PDGF和IGF-1的分泌
内皮细胞
* 增加EC单细胞层的通透性
* 增加促凝血活性
* 增加黏附分子的表达
* 增加细胞内氧化应激
细胞外基质
胶原的交联
细胞外基质成分合成增加
LDL在内皮下沉积
糖基化内皮下基质抑制NO
脂蛋白变性
糖基化LDL
细胞LDL受体对LDL识别减低
LDL对氧化变性的易感性增加

星号（*）表示受体介导的过程，无星号表示非受体介导的过程。EC. 内皮细胞；IGF-1. 胰岛素样生长因子-1；IL-1. 白介素-1；PDGF. 血小板衍化生长因子；LDL. 低密度脂蛋白；NO. 一氧化氮；SMC. 平滑肌细胞；TNFα. 肿瘤坏死因子-α

九、临床意义

（一）脂质紊乱

美国国家胆固醇教育计划（NCEP）成人治疗组Ⅲ报告了他们治疗高脂血症的实施总结。最显著的修改之一是将无冠心病的糖尿病患者与冠心病患者的危险性升到同一水平。因此，无论有无

冠心病，所有糖尿病患者的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)应降低到<2.6mmol/L(100mg/dl)。这份文件中也提到对代谢综合征患者也应以积极改善生活方式作为目标。

糖尿病患者脂质异常的治疗对心脏病学家来说是一项独特的挑战。降脂治疗的大型随机试验的重要证据都来自亚组分析，而在入选这些亚组的患者中，糖尿病患者的比例少于10%(表86-5)。

在4S研究中，有202名有冠心病病史的糖尿病患者。虽然病例数还太小，但辛伐他汀和安慰剂的疗效对比，已显示出辛伐他汀使冠状动脉事件降低了近50%(45%vs23%，P=无显著性)。胆固醇与现行事件(the cholesterol and current events，CARE)研究，对比了普伐他汀和安慰剂在二级预防中的作用，这一研究也观察到了相似的趋势。在CARE研究中，糖尿病患者LDL的基础值，平均为3.54mmol/L(136mg/dl)。接受普伐他汀的治疗组，与对照组相比，LDL降低了27%，5年后，冠状动脉事件降低了25%。表86-5三个主要降脂试验，及对主要心血管并发症预防作用的研究显示，需要治疗的人数相对降低(number needed to treat，NNT)。这些治疗是当今糖尿病治疗的基础。

表86-5 高脂血症

试验	治疗	结局	对照组事件	治疗组事件	相对危险性降低，%	需治疗人数	P值
4S(二级预防)n=4 444；202DM	辛伐他汀	死亡，非致死心肌梗死，血运重建	44/97 (45%)	24/105 (23%)	49	5	<0.5
HPS[1](一级和二级预防)n=5 963DM	辛伐他汀	冠心病死亡，非致死心肌梗死	748/n (25.1%)	601/n (20.2%)	20	20	<0.000 1
CARE(一级预防)n=4 159；586DM	普伐他汀	死亡，非致死心肌梗死，血运重建	112/304 (37%)	81/282 (29%)	21	12	0.05
赫尔辛基心脏研究[2](一级预防)n=4 081；135DM	吉非贝齐	死亡，非致死心肌梗死，血运重建	8/76 (10.5%)	2/59 (3.4%)	67	14	<0.02

n=患者总数。(1)心脏保护研究协作组。MRC/BHF5 963名糖尿病患者辛伐他汀降胆固醇心脏保护研究：一个随机安慰剂对照试验。Lancet 2003；361.2003-2016。(2)Koskinen P，Manttari M，Manninen V等。赫尔辛基心脏研究中非胰岛素依赖糖尿病患者冠心病发生率。Diabetes Care 1992；15.820-825。CARE. 胆固醇和当前事件试验；DM. 糖尿病；MI. 心肌梗死

在他汀治疗高脂血症的试验中，糖尿病和非糖尿病患者的相对获益相似。临床医生关注的是，为了明确降脂治疗在降低心血管事件中确切作用，应该进行针对糖尿病人群的更大规模的临床试验。

(二)血糖控制

2型糖尿病的病理生理学是外周(肌肉和脂肪细胞)对胰岛素的抵抗作用和肝糖原生成增加及胰岛β细胞胰岛素分泌降低的结果。约80%的2型糖尿病患者为肥胖者。

餐后高血糖和心血管疾病风险：流行病学研究发现餐后高血糖可能是预测未来心血管风险的一个重要因素。

DECODE研究显示，餐后2h血糖水平升高与死亡率的增加独立相关(图86-4)。

饮食和运动仍然是治疗2型糖尿病的基础。可用于治疗2型糖尿病的药物有胰岛素、胰岛素促分泌药(磺脲类，瑞格列奈)、α糖苷酶抑制药(阿卡波糖，米格列醇)和胰岛素增敏药(双胍类，噻唑烷二酮类)。这些药物分别作用于产生高血糖的不同机制。图86-5显示了这些药物和他们的作用方式所涉及的靶器官。

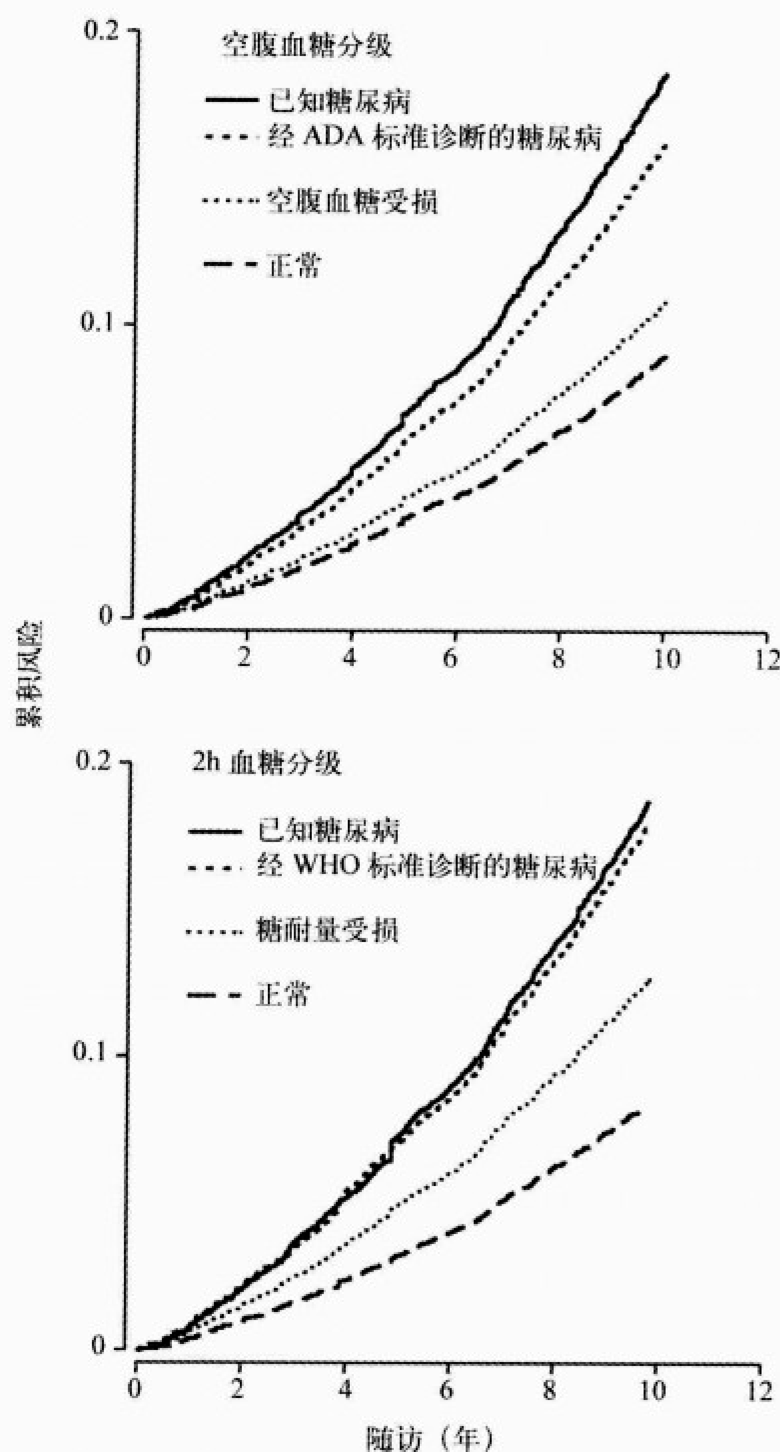


图 86-4 美国糖尿病协会的累积风险曲线中空腹血糖标准和世界卫生组织的 2h 血糖标准

经年龄、性别和研究中心的调整(经 DECODE 研究组许可)

糖尿病患者的治疗标准(是美国糖尿病协会):餐前血糖控制在 4.4～6.7mmol/L(80～120mg/dl),睡前血糖控制在 5.6～7.8mmol/L(100～140mg/dl)及血红蛋白 A_{1C}(Hemoglobin A_1,糖化血红蛋白)低于 7%。

血浆糖化血红蛋白反映了近 8 周的平均血糖水平,成为评价治疗是否达标和比较不同疗法效果的统一检测方法。

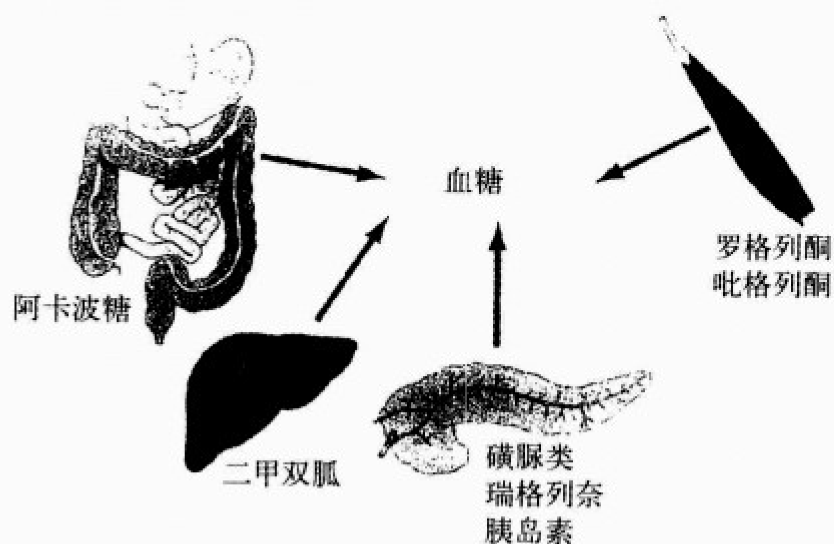


图 86-5 降糖药物的作用机制

十、药 物 治 疗

(一)磺脲类药物

磺脲类药物是非肥胖的 2 型糖尿病患者的经典治疗药物,和其他药物联合用于肥胖的 2 型糖尿病患者。磺脲类药物与 β 细胞上的受体结合,抑制三磷腺苷钠(Na-ATP)通道;细胞内钙离子增加导致细胞外分泌胰岛素。

一些专家指出,当已知患有冠心病的患者发生缺血事件时应用磺脲类药物可能会有增加心肌损害的风险。推测其机制是通过抑制钾(K)-ATP 通道阻碍了心脏缺血的保护性预处理。UKPDS 的数据不支持这个观点。笔者也同意,磺脲类药物可用于适合的冠心病患者。

(二)瑞格列奈

这种新的胰岛素促分泌药是与磺脲类与 K-ATP 通道结合不同的受体位点结合。这种药物的半衰期是 3.7h,从而对餐后比餐前高血糖更为有效,适用于老年人及有慢性肾功能衰竭的糖尿病患者。

(三)二甲双胍

二甲双胍是双胍类药物,在欧洲应用已超过 30 年,1995 年被美国批准应用。二甲双胍的作用方式主要是通过抑制糖异生和减少肝糖原输出,其特点是不发生低血糖。

二甲双胍单独应用或与胰岛素、磺脲类和噻唑烷二酮类联合应用均有效。从开始治疗到 1 年后,由于抑制食欲通常可减轻体重。

低密度脂蛋白胆固醇和三酰甘油显著降低。

二甲双胍发生乳酸酸中毒的概率是每年9/10万。应用的禁忌证包括肌酐水平升高(女性>1.4,男性>1.5)、充血性心衰、严重肺疾病或任何低氧状态。

(四)噻唑烷二酮类

噻唑烷二酮类通过激活包括过氧化物酶体增殖物激活受体γ(peroxisome proliferator activated receptor-gamma, PPAR-γ)配体在内的作用机制,促进胰岛素激发的葡萄糖向肌肉和脂肪细胞的转运(图86-6)。其与核受体结合促进脂肪细胞的分化和增加葡萄糖运载体的表达。噻唑烷二酮类还可能通过拮抗细胞因子如TNF-α的效应起作用。曲格列酮已被证实不仅可单独用于治疗而且可与胰岛素、磺脲类和二甲双胍联合应用均有效。

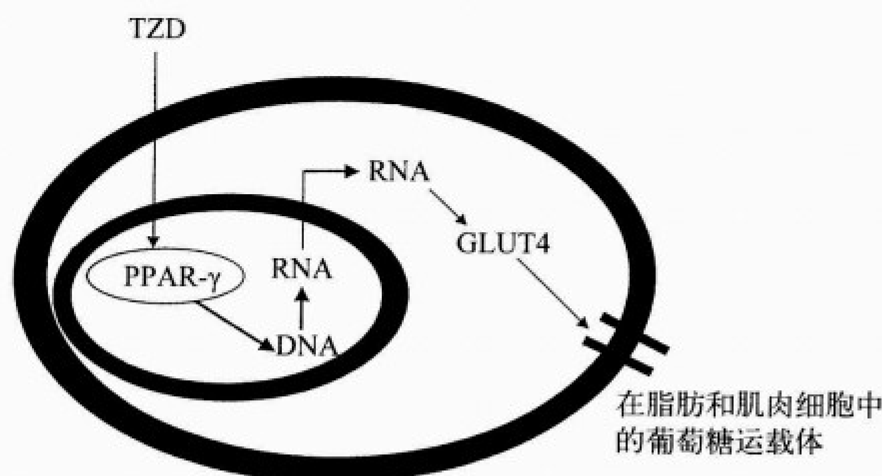


图 86-6 噻唑烷二酮类的作用机制

当与胰岛素联用时,所有噻唑烷二酮类药物的疗效都必须依赖内源性C肽。这些药物可使注射胰岛素的频率从每日2次减少到每日1次。曲格列酮还可降低三酰甘油水平。血浆LDL浓度轻度升高,伴随疏松LDL与致动脉粥样硬化的小而密LDL比值升高。噻唑烷二酮类还可使体重增加,部分原因是血糖控制的改善。应用曲格列酮时,第1年应每月监测肝功能,此后每3个月检查1次。

在约60 000名应用曲格列酮的患者中有1人出现暴发性肝衰竭;这被认为是一种特异体质性反应。以前有肝病病史,包括丙型肝炎(取决于严重程度)和乙醇摄入量过多的患者,不能应用此种药物。由于具有导致肝病的潜在可能性,曲格列酮已被FDA停止使用。

于1999年年中,被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准应用另外两种此类药物,数据支持其有相同的疗效,而肝脏毒性却较小。尚没有这些药物的对照研究的结果。对应用罗格列酮和吡格列酮的患者,建议第1年每2个月监测1次肝功能,此后定期检查,因为曲格列酮引起的严重肝脏事件,是噻唑烷二酮类的类效应还是其特有的效应目前尚未明确。

罗格列酮单药治疗降低糖化血红蛋白达0.8%~1.5%,下降幅度高于安慰剂组,当它以2个分份剂量给药时可看到最大程度的降低。罗格列酮和二甲双胍联合治疗26周的研究结果显示,经安慰剂校正后的糖化血红蛋白降低了1.0%~1.2%。尽管目前罗格列酮已被批准用于单药治疗,与二甲双胍联合应用,及与磺脲类或胰岛素联用均有效。有报道认为罗格列酮使LDL和HDL胆固醇浓度升高12%~19%,血清三酰甘油改变与安慰剂组相似。

吡格列酮是最新的噻唑烷二酮类药物,已被批准用于单药治疗和与二甲双胍、磺脲类和胰岛素的联合治疗。在三个持续16~26周的随机、双盲安慰剂对照试验中,糖化血红蛋白的变化为1.0%~1.4%。在用药的患者中丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高的发生率为0.26%,这一结果与安慰剂组无差异。使用30~45mg吡格列酮治疗的患者分别使血清三酰甘油降低(9.3%~9.6%),HDL升高(12.2%~19.1%)和LDL升高(5.2%~6.0%)。

(五)α-葡萄糖苷酶抑制药

阿卡波糖和米格列醇作用于小肠，可逆性地抑制刷状缘α-葡萄糖苷酶，从而延缓糖类的吸收。这种药物仅有约1%从胃肠道吸收。这些药物可使餐后血糖降低30%，而空腹血糖水平下降10%。它们是其他口服药物的辅助用药，其效力常常不够，不能用于单药治疗。

(六)胰岛素

2型糖尿病的自然病程之一是进行性β细胞衰竭。因此，在使用口服降糖药约10年之后，常常需要开始用胰岛素治疗。可与口服药联合或单独应用。尽管内源性高胰岛素血症与动脉粥样硬化形成显著相关，但尚无有力的证据证明外源性胰岛素治疗能够增加心血管疾病的风险或增加死亡率。

全国的糖尿病诊所都努力将患者的血糖控制到最佳水平，以期减少冠状动脉和其他血管病。图86-7显示了2型糖尿病患者的合理治疗流程。表86-6显示了支持强化血糖控制的临床试验证据。

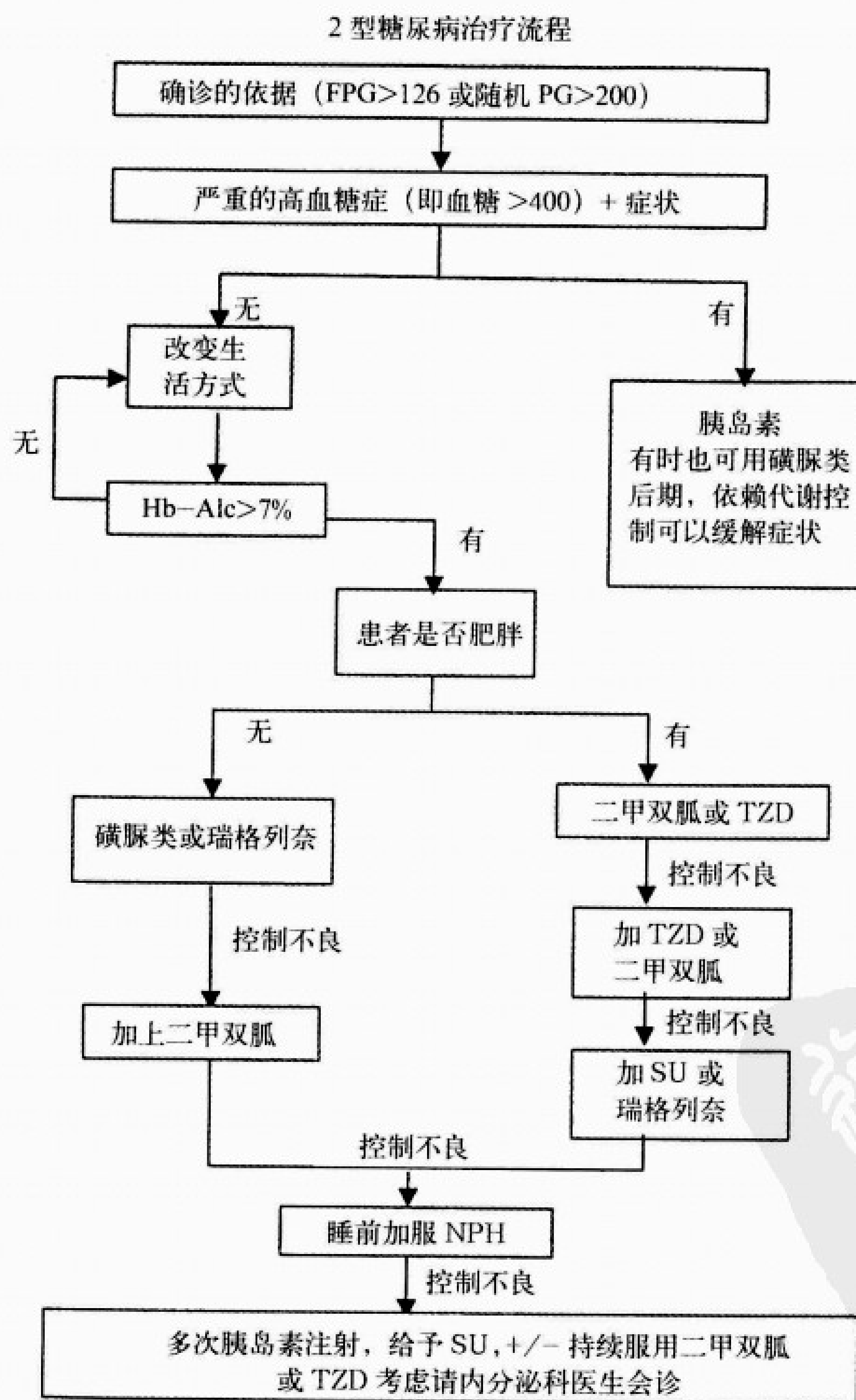


图86-7　2型糖尿病的治疗流程

阿卡波糖或米格列醇可在治疗流程的任一部位加入。SU：磺脲类；TZD：噻唑烷二酮类

表 86-6 血糖控制

试验	治疗	结局	对照组事件	治疗组事件	相对危险性降低,%	需治疗人数	P 值
1 型 DM DCCTn=1 441 患者[1]无心脏病高血压和血脂异常	强化血糖控制对传统治疗	大血管事件	40/730 (5.5%)	23/711 (3.2%)	42	43	0.08
2 型 DM UKPDS 新诊断的糖尿病患者 n=3 867	磺脲类或胰岛素对传统治疗	糖尿病相关结局	438/1 138 (38.4%)	963/2 729 (35.2%)	8.3	31	0.029
Steno-2 n=160	强化综合治疗(包括 HTN,血脂异常和血糖控制)对标准治疗	大血管事件 死亡 心梗 卒中 血管缺血	42/78 (53.8%)	26/77 (33.7%)	37.3	5	0.03

(1)n=患者总数

(2)DCCT:糖尿病控制和并发症试验研究组;DM:糖尿病;HTN:高血压;MI:心肌梗死。Steno-2:一个在 2 型糖尿病患者中比较强化多种危险因素改善干预与传统治疗的大血管并发症的试验;UKPDS:英国前瞻性糖尿病研究

十一、糖尿病治疗的新进展

加拿大的一个划时代研究报告阐明,在 1 型糖尿病患者中进行胰岛细胞移植的前景。7 名有代谢不稳定和严重低血糖病史的患者接受了胰岛细胞移植,并进行无糖皮质激素的免疫抑制治疗。几乎所有患者,移植后不再依赖胰岛素治疗,并对排异治疗有相对较好的耐受性。美国正计划进行更大规模的系列研究来验证这些发现。此外,这一操作对心血管预后的影响也需要得到阐明。

(一)2 型糖尿病:英国前瞻性糖尿病研究组试验

大量重要的试验评价了控制血糖对合并 2 型糖尿病的心脏病患者的作用。在英国的前瞻性糖尿病研究组试验(UKPDS)发表以前,对 2 型糖尿病患者进行强化血糖控制的益处有很多争论。大学组糖尿病计划研究和其他报道都对磺脲类是否由于阻断了 ATP 敏感的钾通道而对心脏有不利的影响有所质疑。两组小型的随机试验提示,2 型糖尿病患者使用胰岛素进行强化血糖控制可有效减少心血管事件。UKPDS 试验是样本量最大和实施最好的 2 型糖尿病患者的血糖控制研究。它提出了严格控制血糖对减少新诊断的 2 型糖尿病患者微血管和大血管病变影响的问题。在这项多中心的随机对照试验中,1977－1991 年,英国 23 个中心的 5 102 名患者加入了研究。其中还包含了一个高血压研究,用于评价在 2 型糖尿病患者中治疗高血压能否降低糖尿病并发症的风险。

第一项研究比较了使用磺脲类或胰岛素进行严格血糖控制与传统治疗对 2 型糖尿病患者微血管和大血管并发症风险的影响。严格血糖控制被定义为空腹血浆葡萄糖水平(fasting plasma glucose,FBG)<6.0mmol/L(108mg/dl)。10 年之后,强化组的糖化血红蛋白为 7.0%,而传统组为 7.9%。强化治疗组微血管终点事件的风险降低了 25%。三种强化控制血糖的药物(氯磺丙脲,格列本脲和胰岛素)之间不存在差异。与传统组相比,强化治疗组患者低血糖反应发生率较高($P<0.000\ 1$)。最后,没有任何一种药物对心血管预后有不良影响。

UKPDS34 是此研究的第二部分,评价了使用二甲双胍进行强化血糖控制有无特殊的益处或害处。二甲双胍组的平均糖化血红蛋白为 7.4%,而传统组为 8.0%。由于与胰岛素或磺脲类相比,使用二甲双胍进行强化血糖控制,似乎可降低超重的糖尿病患者糖尿病相关终点事件的风险,还可减轻体重并且发生低血糖的情况较少,故而笔者建议,在这类患者中二甲双胍可作为一线治疗药物。值得注意的是,UKPDS 是在噻唑烷二酮类和他汀类药物应用于临床之前进行的(尽

管这项研究没有提出糖尿病患者降胆固醇的问题)。

UKPDS中一个值得注意的发现是心肌梗死的风险降低了16%。尽管这种降低没有达到统计学差异,但是显示了大血管事件具有降低趋势。

UKPDS明确了在2型糖尿病患者中,强化控制血压能否预防微血管和大血管并发症。严格控制血压被定义为血压<150/85mmHg(20.0/11.3kPa)。用于达到严格控制血压的药物是血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂——卡托普利和β受体阻滞药——阿替洛尔。严格控制血压组与对照组相比,糖尿病相关终点事件风险降低24%,糖尿病并发症所致死亡的风险降低32%,卒中的风险降低44%,微血管病的风险降低37%(几乎都有统计学意义)。但降低所有原因的总死亡率无显著意义。

UKPDS39研究了使用β受体阻滞药(阿替洛尔)或ACE抑制药(卡托普利)进行严格地血压控制对于预防2型糖尿病的大血管和微血管并发症有否特殊的益处。这项研究包括了1 148名高血压患者,显示两种药物在降低血压,减少大血管终点事件和视网膜病变恶化的风险方面均同样有效。研究者表示,应用这两类抗高血压药物使血压降低本身比使用的是何种治疗更为重要。

2型糖尿病的当代治疗策略是应用磺脲类、胰岛素增敏药或必要时使用胰岛素使糖化血红蛋白水平达到最理想水平(见前面的讨论)。

(二)1型糖尿病:控制糖尿病和并发症的研究

控制糖尿病和并发症的研究(DCCT)将强化控制糖尿病和标准治疗进行了对比。最初的结果是微血管病变的发生和进展,但随着对患者的随访,6年后心脏事件随之出现。以传统方式治疗的患者其心脏事件发生率几乎倍增(40 vs 23例事件),但未达到统计学显著性。由于这项研究中患者的年龄在13～39岁,患糖尿病的时间不够长,故心血管事件的降低,仅为接近显著性的标准并不奇怪。糖尿病肾病是随后发生心血管事件的一个很强的预测因子,因此,DCCT中,强化治疗使蛋白尿降低的结果可以解释对长期的心脏保护作用,有广泛的应用前景。1型糖尿病的当代治疗策略是通过多次胰岛素注射或胰岛素泵来达到最佳的血糖控制。这类患者同时还应请内分泌专家进行会诊。

十二、2型糖尿病的预防

越来越多的证据显示在糖尿病发病前存在一种致动脉粥样硬化的糖尿病前状态。在圣安东尼奥心脏研究中,与未转化为显性糖尿病的患者相比,已为显性糖尿病患者的基线血压、体重指数、腰围和三酰甘油水平都明显增高,HDL胆固醇水平降低。

芬兰研究者进行了一项包括522名中年超重个体(350名女性,平均年龄55岁)的随机试验,这些患者都有葡萄糖耐量减低。患者被随机分为对照组和干预组,干预组包括个体指导,目的是降低体重、减少脂肪的总摄入量和饱和脂肪酸的摄入量及增加纤维素的摄入量和体力活动。随访4年后,干预组糖尿病的累计发生率为11%,而对照组为23%(降低58%,$P<0.001$;图86-8)。作者的结论是通过强化生活方式改善计划的确可以预防2型糖尿病(表86-7)。

表86-7　治疗组通过1年的干预治疗成功地达到目标[1]

分组	干预组(%)	对照组(%)	P值[2]
体重减少0.5%	43	13	0.001
脂肪摄入<能量摄入的30%	47	26	0.001
饱和脂肪摄入<能量摄入的10%	26	11	0.001
总摄入>15g/1 000kcal	25	12	0.001
运动每周>4h[3]	86	71	0.001

(1)营养摄入根据3d的食物记录计算

(2)组间差异的P值由卡方检验所得

(3)运动频率由患者选择四个种类中的一种所得。这里的目标是频率种类为2或更高

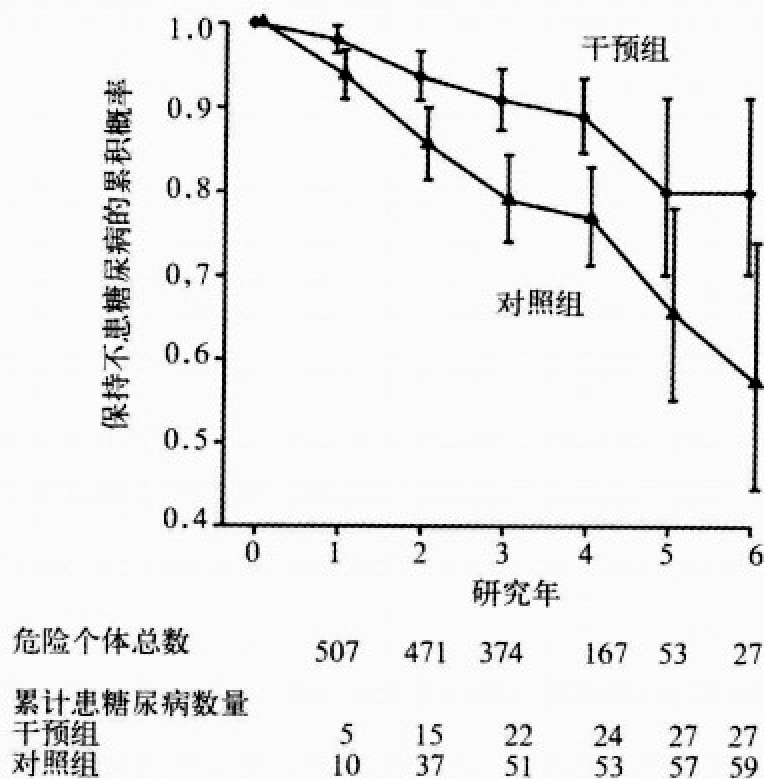


图 86-8　芬兰的改善生活方式预防糖尿病试验

试验中无糖尿病个体的比例。(授权出自 Tuomilehto 等)

另一项试验，糖尿病预防计划，评价了 3 000 多名空腹和葡萄糖负荷后血浆葡萄糖水平调节受损的非糖尿病个体，研究显示与安慰剂相比较，生活方式干预使发生糖尿病的风险降低 58%(95% 可信区间为 48～66，NNT 为 7)，而二甲双胍使风险降低 31%(95%可信区间为 17～43，NNT 为 14)。当进行头对头比较时，干预组表现比二甲双胍治疗组好。

(一)药物治疗预防糖尿病进展

目前，大型临床试验的证据提示纠正心血管危险因素的治疗，也可能降低 2 型糖尿病的发生率。

WOSCOPS 的研究者报道了在 5 974 名患者中进行的普伐他汀一级预防研究，这些患者在入组时无糖尿病或糖耐量异常。与安慰剂比较，普伐他汀治疗组发生显性糖尿病的相对危险降低 30%。

在心脏预防与评价结局研究(Heart Outcomes Prevention Evaluation Study，HOPE)试验中，应用雷米普利治疗可使已有血管病变的非糖尿病患者发生 2 型糖尿病的风险降低 34%。这种效应可能与潜在的抗炎作用和改善胰岛素敏感性有关。

(二)糖尿病的早期检测

由于主要微血管并发症和早死的风险显著增加，目前推荐，在 45 岁以前即开始筛查糖尿病十分重要。未来 10 年，会有积极的筛查策略，以发现糖尿病极高危的人群。

目前，在无症状的糖尿病患者中，监测冠心病的主要措施是根据美国心脏病学院/美国心脏协会(ACC/AHA)指南推荐的常规运动试验(表 86-8)。当结合超声心动图和放射性核素显像时，运动试验在糖尿病患者中发现冠心病的准确率很高。糖尿病患者可能对运动没有适当的血压和心率反应，且当 ST 段发生改变时，常无相应的疼痛感，部分原因是由于自主神经功能失调。AHA 建议当临床医师发现亚临床冠心病时，即应开始更为积极的预防措施(见表 86-8)。

表 86-8 糖尿病患者中临床和亚临床心血管疾病的检测

- **A. 检测冠心病的负荷试验**
  - 参照平板运动试验的 AHA 指南
  - 糖尿病患者试验的考虑因素
    - 心率和血压反应变钝
    - 无痛性 ST 段压低在糖尿病患者中常见(自主神经病变)
    - ST 段压低的诊断特异性可能降低(既往无症状心肌梗死等)
    - 运动 或药物(^{99m}Tc)灌注闪烁显像更适用于糖尿病患者
    - 在一些特殊情况下,动态 ECG 监测 对诊断糖尿病患者的无痛性心肌缺血可能有帮助,但不作为常规
- **B. 无创性心功能评价**
  - 糖尿病患者的超声心动图(多普勒)和放射性核素心室显像结果
    - 舒张功能不全常见且常先于收缩功能不全
    - 左心室壁运动异常提示糖尿病性心肌病
- **C. 自主神经功能异常的评价**
  - 床旁评价以下检查有两项或以上为异常
    - 静息心率(仰卧位),100/min
    - 握力运动舒张压反应过度
    - 呼气/吸气时的 R-R 间期比率异常
    - 直立性低血压
    - 糖尿病患者自主神经功能异常的意义
    - 5 年死亡率为 50%
    - 猝死常见;考虑行电生理学研究
    - 择期手术后并发症多
    - 全麻的危险性增加
- **D. 亚临床型心血管疾病的诊断**
  - 病史:跛行,心绞痛,劳力性呼吸困难,脑血管病症状
  - 体格检查:常规检查颈动脉和股动脉杂音,外周动脉脉搏,踝臂动脉收缩压比值(亚临床外周血管疾病的标志)
  - 实验室检查:尿肌酐/白蛋白比值(见表 86-1)
  - ECG:左心室肥厚是冠心病发病率和死亡率的强预测因子
  - 电子束 CT:冠状动脉钙化的积分与总冠状动脉粥样硬化负荷高度相关
  - 颈动脉超声:检测亚临床颈动脉粥样硬化

AHA. 美国心脏协会;CT. 计算机(X 线)断层显像;ECG. 心电图

(三)AHA 预防Ⅳ:危险分层

对糖尿病患者来说,基于诊所的危险因素评价,对为了降低心血管风险制定的干预目标是有益的;这时,在常规检查的基础上不推荐进行额外的无创检查,因为它不能改变治疗,也不能改善预后。

踝臂血压指数:踝臂血压指数(ankle-brachial blood pressure index,ABI)是通过测量双侧臂部、胫后和足背动脉的血压,计算出踝部与臂部的血压比值。ABI<0.9 可诊断外周动脉疾病。

(四)高血压和肾病

迄今为止,尚没有在无微量白蛋白尿的 1 型糖尿病患者中以肾病为主要终点评价治疗高血压的随机试验。合并高血压的糖尿病患者主要应用 ACE 抑制药或血管紧张素Ⅱ受体拮抗药治疗。

在 SHEP(老年收缩期高血压计划合作研究组)研究中,与非糖尿病个体相比,糖尿病患者用氯噻酮治疗获益更为显著。5 年的主要心血管事件发生率见图 86-9 所示。

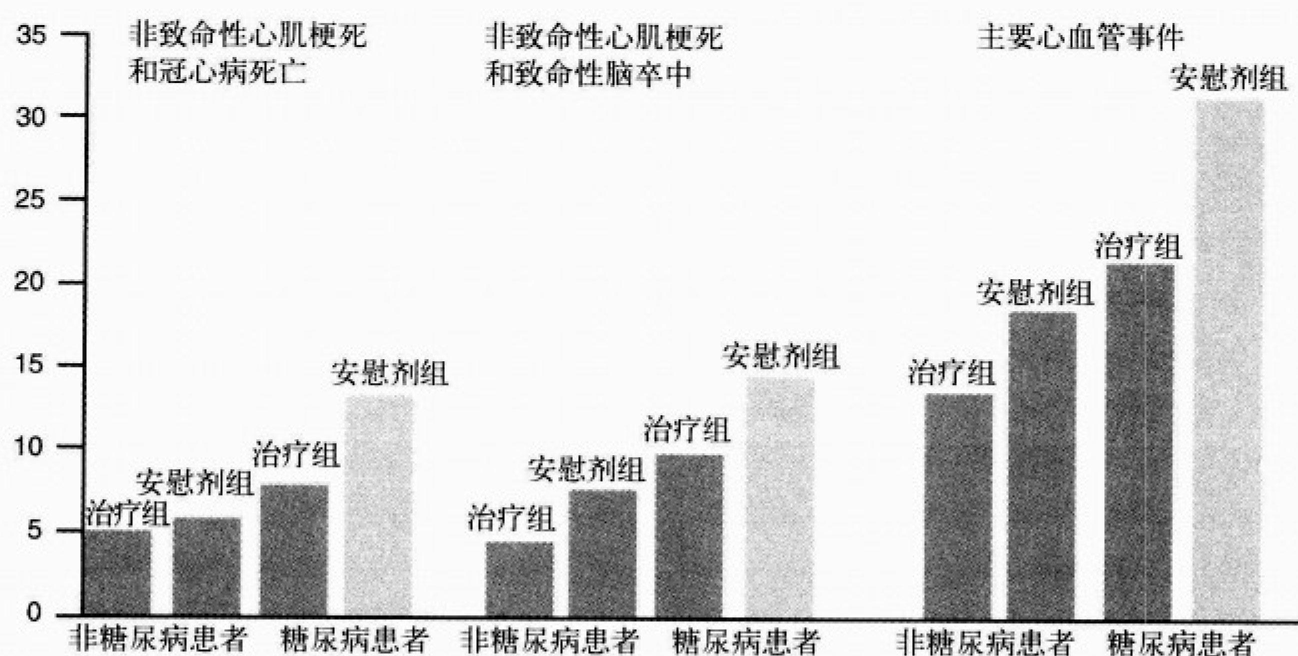


图 86-9 老年收缩期高血压计划中糖尿病状态和治疗(氯噻酮比安慰剂)的 5 年非致死心肌梗死(MI)和冠心病(CHD)死亡,卒中及主要心血管(CV)事件的发生率

经授权数据来自 Curb,Furberg CD 等. 高血压和糖尿病. 现刊,Am Heart J, 1999,138:5401

UKPDS 显示在降低大血管并发症方面,卡托普利并不优于阿替洛尔。显然,说明降低血压在减少不良事件方面的显著作用与用何种药物无关。当高危患者,如糖尿病,进一步降低血压达到正常范围后的作用还需要继续研究。高血压最佳治疗(hypertension optimal treatment,HOT)研究显示,与舒张压≤90mmHg(12.0kPa)的患者相比,目标舒张压≤80mmHg(10.7kPa)的糖尿病患者发生主要心血管事件的风险减半(P 趋势=0.005)。与≤90mmHg 组相比,≤80mmHg 组无症状心肌梗死的风险有显著性的降低,卒中发生率降低约 30%。

卡托普利预防方案(captopril prevention projects,CAPPP)研究显示,与使用 β 阻滞药或利尿药的标准治疗相比,使用卡托普利治疗的高血压患者心血管事件显著降低(表 86-9)。在这个试验中约 5%的患者有糖尿病,在这些患者中,可以观察到相似的卡托普利降低心血管事件的趋势。糖尿病适当血压控制(appropriate blood pressure control in diabetics,ABCD)研究中,与传统治疗相比,ACE 抑制药在糖尿病患者的高血压治疗中的优越性。

非二氢吡啶类钙通道阻滞药可以使用,但并非一线治疗药物。

HOPE 试验在 9 000 多名有血管病变证据或糖尿病的高危患者中,比较雷米普利和安慰剂的作用,并随访长达 5 年。这些患者中总共有 3 578 名糖尿病患者。这项研究显示雷米普利使主要心血管终点——死亡、心肌梗死和卒中的发生率降低 22%。雷米普利的有益作用在所有预先定义的亚组中都可以观察到。有趣的是在应用雷米普利的治疗组,新诊断的糖尿病患者减少了 30%。在 CAPPP 研究中,观察到同样的结果。雷米普利仅使收缩压平均降低了 6mmHg。这可以解释为何卒中发生率仅降低了大约 40%,心肌梗死发生率降低约 25%。因此,雷米普利尚有独立于血压降低作用以外的一些益处来解释其令人印象深刻的心血管保护作用。HOPE 提供了支持 ACE 抑制药作为有心血管事件风险的糖尿病患者的一线治疗用药的 1 级证据。不管他们是否有高血压。在糖尿病亚组中,主要心血管事件终点相对危险的降低更为显著(25%;表 86-10)。

表 86-9 高血压

试验	治疗	结局	对照组	治疗组	相对危险降低,%	P 值
CAPPP n=10 985 572DM	卡托普利与传统治疗	心脏性死亡,非致死心肌梗死,卒中	263	309	33	0.03

n=患者总数;CAPPP. 卡托普利预防计划;DM. 糖尿病患者;MI. 心肌梗死

表 86-10 预防研究

试验	治疗	结局	对照组事件	治疗组事件	相对危险降低,%	需要治疗的数量	P 值
HOPE 3 578DM n=9297(1)	雷米普利(10 mg 每日 1 次)	心脏性死亡,非致死心肌梗死,卒中	351/1 769 (19.8%)	277/1 808 (15.3%)	25	22	0.000 4

(1)n=患者总数

(2)DM. 糖尿病患者;HOPE. 心脏预防与评价结局研究;MI. 心肌梗死

十三、多因素强化干预 2 型糖尿病长期随访研究(STENO-2)

Steno-2 研究显示:与常规治疗相比,综合的多因素策略(包括生活方式 和药物干预),在平均 7.8 年之后,对于降低有微量清蛋白尿的 2 型糖尿病患者的心血管风险十分有效(危险比,0.47;95%可信区间:0.24~0.73)(图 86-10)。

为预防主要心血管事件需治疗的数目只有 5 名患者。治疗目标包括糖化血红蛋白低于 6.5%,血压低于 130/80mmHg(17.3/10.7kPa),总胆固醇低于 4.58mmol/L(175mg/dl)和三酰甘油低于 1.70mmol/L(150mg/dl)。给患者开的处方是阿司匹林和 ACE 抑制药或血管紧张素受体拮抗药。

这项研究验证了多学科方法对糖尿病患者的心血管治疗作用。

十四、急性冠状动脉综合征

糖尿病患者是发生急性心肌梗死和心肌梗死后存活者的高危人群。尤其是 1 型糖尿病患者较 2 型糖尿病患者预后差,女性糖尿病患者死亡的风险性几乎是男性糖尿病患者的 2 倍。

再灌注治疗是急性心肌梗死治疗的基础。在包括全部主要溶栓试验的一个荟萃分析中,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者 35d 死亡率降低幅度的趋势无显著性。血管成形术较之溶栓治疗的潜在益处在糖尿病人群中并未发现。

新的治疗策略逐渐出现。在 DIGAMI 试验中比较了入院后使用胰岛素和葡萄糖输注至少 24h 随后长期强化胰岛素治疗和常规治疗的差异(图 86-11 和表 86-11)。总共 620 名糖尿病患者被随机分组,试验显示 12 个月时强化治疗组的死亡率下降 30%。

阿司匹林仍然是进行治疗的支柱。与非糖尿病者相比,尽管追溯到溶栓前时代即存在有说服力的证据证明 β 受体阻滞药对糖尿病患者早期和晚期的生存更有益,但在糖尿病患者中 β 受体阻滞药常常未被充分使用。β 受体阻滞药的标准禁忌证还在应用,即房室传导障碍和支气管痉挛。

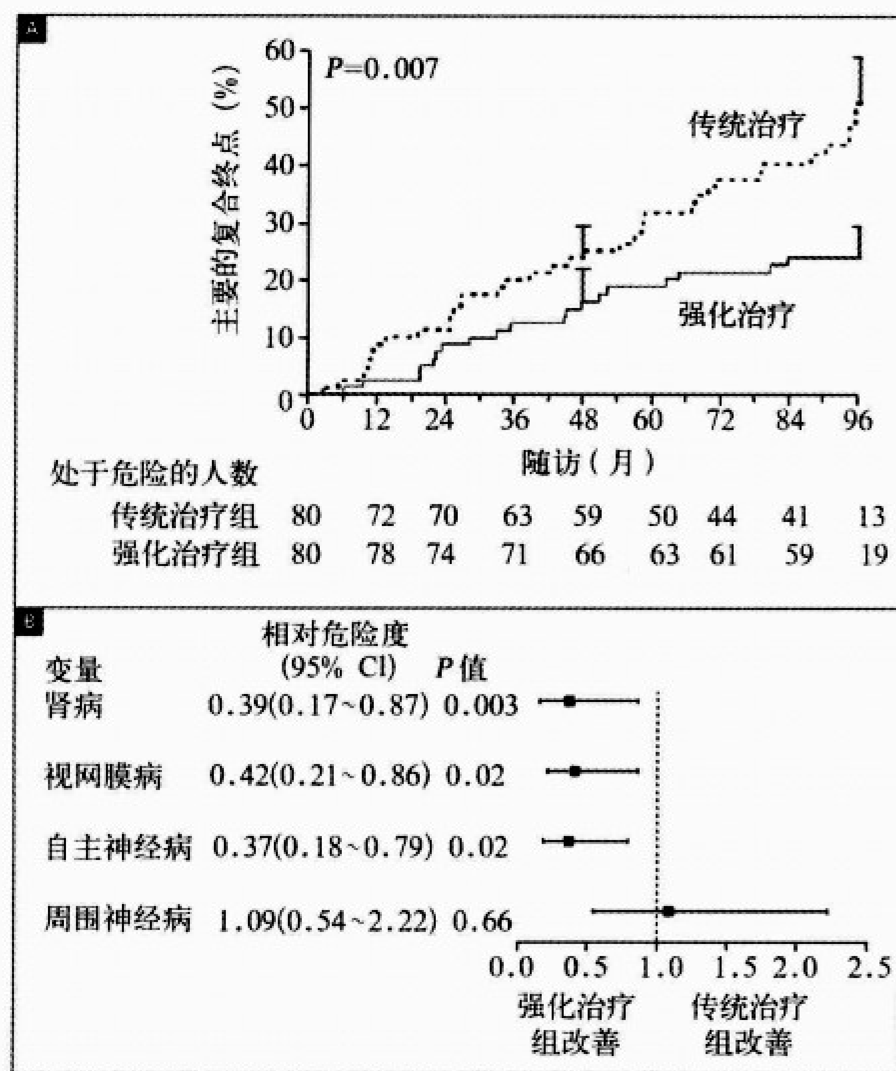


图 86-10 STENO-2 研究的多因素策略的评价

Kaplan-Meier 评价了传统治疗组和强化治疗组心血管原因的死亡、非致死心肌梗死、冠状动脉旁路移植术、经皮冠状动脉介入、非致死卒中、截肢或外周动脉粥样硬化性疾病手术的复合终点(图 A)及强化治疗组与传统治疗组比较在平均 7.8 年的 随访中发生或进展为肾病、视网膜病变 及自主神经和周围神经病变的相对危险度(图 B)。(经授权出自:Gaede,等)

表 86-11 心肌梗死

试验	治疗	结局	对照组事件	治疗组事件	相对危险降低,%	需要治疗的数目	P 值
DIGAMI MI 后 $n=620$(1)	葡萄糖-胰岛素输注治疗与标准治疗对比	长期(3.4 年)总死亡率	138/314 (43.9%)	102/306 (33.3%)	24	9	0.011

(1)n=患者总数

(2)DIGAMI,MI. 心肌梗死

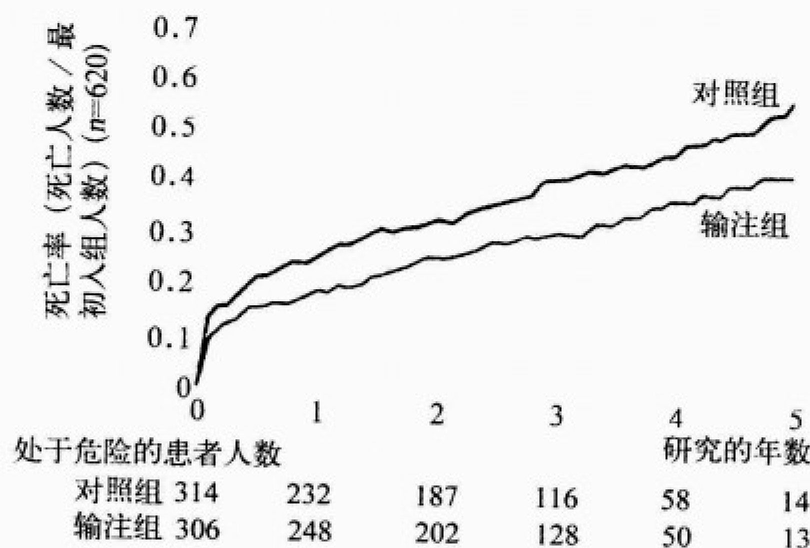


图 86-11　所有 DIGAMI 人群中接受胰岛素-葡萄糖输注和对照组患者经长期随访的统计死亡曲线

危险性绝对的降低 11%；相对危险度为 0.72（0.55～0.92）；$P=0.011$。（经授权出自：Malmberg，DGAMI 研究组）

十五、慢性冠状动脉疾病

冠心病和糖尿病有很强的相关性，因而已有在糖尿病患者出现症状之前即进行冠心病筛查的策略。另外，糖尿病患者常不易察觉心肌缺血性疼痛，所以在这一人群中无痛性心肌梗死及心肌缺血明显增加。人们对糖尿病患者发生心源性猝死的关注有所提高。糖尿病患者合并冠心病的治疗方式以阿司匹林、β阻滞药、钙通道阻滞药和硝酸酯类药物的标准治疗为中心。

苯扎贝特心肌梗死预防注册流行病学研究的证据显示，与对照组相比，β受体阻滞药治疗 2 型糖尿病合并慢性冠心病的患者，死亡率降低近 50%。其他随机试验的证据也显示糖尿病是死亡的强预测因子，与非糖尿病患者比较，糖尿病患者从β受体阻滞药治疗中获益更多。通常，β受体阻滞药的耐受性很好，尤其在应用选择性心脏β受体阻滞药时，其掩盖和延长低血糖症状的现象极少发生。

十六、冠状动脉血运重建

在所有患者中，糖尿病加速动脉粥样硬化的自然病程，受累冠状动脉血管病变支数更多，动脉粥样硬化病变更为弥散。心导管检查术显示糖尿病患者，冠状动脉近段和远段的病变更严重。另外，糖尿病患者中斑块溃疡和血栓形成的比率也明显较高。

糖尿病合并冠心病患者的治疗必须同时包含药物和血运重建治疗。在过去几年中，糖尿病合并冠心病患者的药物治疗有许多进展。阿司匹林、β受体阻滞药、他汀类和 ACE 抑制药已成为常规用药。这些药物临床益处的产生不仅由于其治疗缺血，还包括稳定动脉粥样斑块和抑制血管内血栓形成，从而预防发生急性冠状动脉事件。

冠状动脉血运重建术已成为冠心病患者治疗的支柱，因为其既能缓解症状，在某些解剖学亚组还能降低死亡率。一些研究尝试在不同的临床环境下，将不同的血运重建技术相互比较，并与内科治疗进行比较。为了合理地应用不同的血运重建技术。设计良好的前瞻性随机临床试验的证据显示，与内科治疗相比，仅左主干闭塞和多支血管病变合并左心室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）降低的冠心病患者中，外科血运重建有提高生存率的优势。另外，在有多支血管病变和左心室收缩功能正常的冠心病患者，与内科治疗相比，外科血运重建可以改善症状。虽然上述研究没有一个是专门针对糖尿病患者设计的，然而对这些研究的亚组分析显示：①糖尿病患者心源性死亡和缺血并发症的风险较非糖尿病患者高；②尽管外科手术风险增高，但外科的血运重建对糖尿病患者的长期获益确实优于非糖尿病患者。

(一)糖尿病患者血运重建的选择:冠状动脉旁路移植手术和球囊血管成形术

在旁路血管成形术血运重建研究(the bypass angioplasty revascularization investigation, BARI)随机试验中(总数 n=1 829 名患者),使用口服药或胰岛素治疗的糖尿病患者(n=347),接受冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass graft,CABG)者 5 年生存率为 80.6%,而球囊血管成形术组为 65.5%。院内死亡率在两亚组中相似(血管成形术为 0.6%,CABG 为 1.2%,P=1.0;图 86-12)。另外,CABG 组重复血运重建和心绞痛的发生率较低。虽然,这并不是 BARI 预先设定的亚组分析,但其显著的结果使得 NIH 提出注意事项,推荐 CABG 作为糖尿病合并多支血管病变者血运重建应选择的方法。

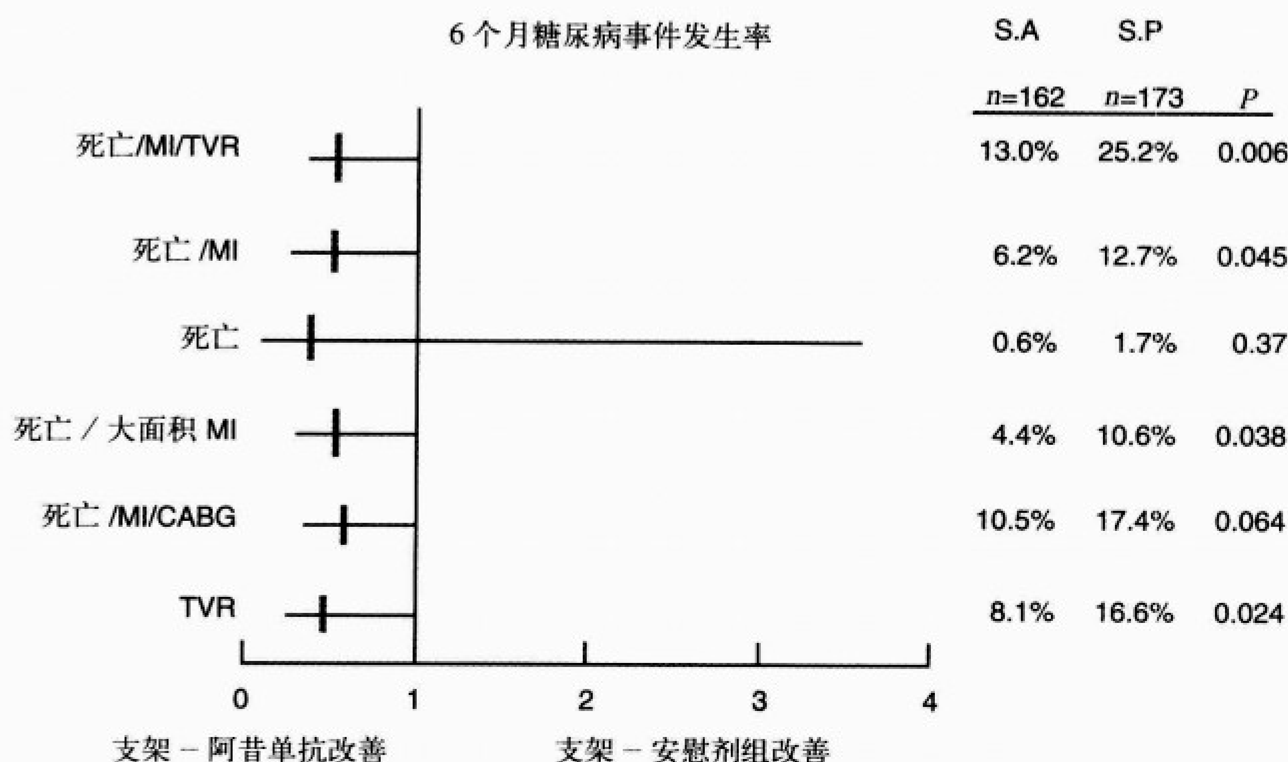


图 86-12　糖尿病患者随机分入支架-阿昔单抗(S-A)或支架-安慰剂(S-P)组,列出了终点事件的绝对百分比、95%可信限和预测

经授权出自:Marso 等

相比较,BARI 注册研究(包括了相同的医疗中心符合 BARI 试验入选标准但由于各种原因未进入 BARI 试验的患者)评价了经医生指导下(即非随机)进行治疗的患者的结局,结果是 CABG 和血管成形术患者之间总体长期生存率无差异。尽管 BARI 注册研究中大多数患者接受的是血管成形术(65%)而非 CABG,但两组的 7 年死亡率相同:所有患者的死亡率为 14%,经治疗的糖尿病患者为 26%。然而,与接受 CABG 的患者相比,接受球囊血管成形术的患者,较少罹患 3 支血管病变或左心室收缩功能障碍及显著闭塞性病变。

由于这些矛盾的发现(BARI 随机试验和 BARI 注册研究),目前,关于糖尿病合并多支血管病变的冠心病患者,应选用何种血运重建方法最为适合的问题仍然存在争议。值得注意的是,BARI 随机试验对糖尿病患者的分析是二次亚组分析,在最初的试验设计中并未设定,这种类型分析的相关方法学(统计学)有局限性(图 86-13)。

北部新英格兰注册研究中,包括了 2 766 名连续性的糖尿病患者,经冠状动脉干预治疗后显示,CABG 可显著降低死亡率。应用 Cox 比例风险模型,校正基线特征的差异之后,经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)与 CABG 的危险比为 1.49(P=0.04)。3 支血管病变的患者从 CABG 中的获益最大。从这项注册研究和 BARI 随机试验中得到的一致信息是,病变负荷最重的患者(尤其是糖尿病患者)从

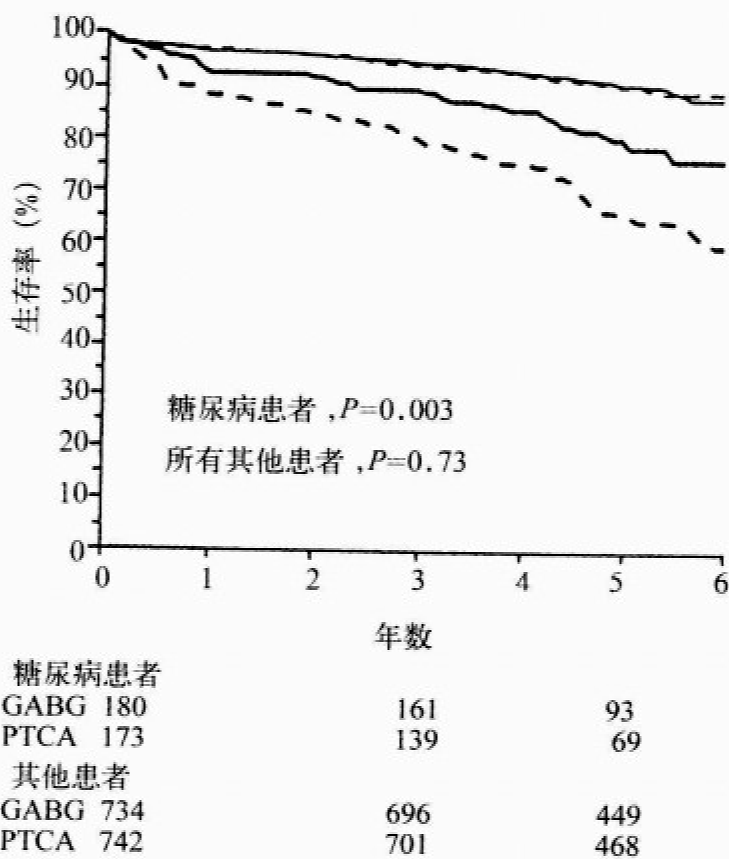


图 86-13 基线水平经治疗的糖尿病患者中的生存率（粗线）和所有患者的生存率（细线）

冠状动脉旁路移植术组（CABG）的患者用实线表示，经皮腔内冠状动脉成形术组（PTCA）的患者用虚线表示。在图下的数据表示，在基线、3年和5年时有危险患者的人数。［经授权出自旁路血管成形血运重建研究（BARI）］

CABG中的获益比从传统的PCI治疗中获益更多。

（二）经治疗的糖尿病患者行冠状动脉旁路移植术优于球囊血管成形术的理论解释

与球囊血管成形术相比，CABG更有可能提供“完全血运重建”，可治疗所有的慢性闭塞、左主干狭窄、复杂的分支病变及弥漫性病变。在糖尿病患者中，球囊血管成形术再闭塞和再狭窄率高，可能为BARI随机试验的结果提供机械论的基础。Kip等报道中指出，在最初血管成形术中血运重建的不完全，导致治疗后需重复手术的概率增加，这可能是经皮介入方法的一个重要的技术局限。Van Belle等报道，在糖尿病 患者中球囊血管成形术后，这种较高的再闭塞和再狭窄率与高死亡率相关。另外，球囊血管成形术可能导致治疗（或非治疗）血管本身冠状动脉粥样硬化进展发生率增高，当新的动脉粥样硬化病变出现或破裂时，缺乏对缺血事件的保护，两者都可能是与冠心病和糖尿病相关的长期发病率和死亡率的重要因素。而CABG术也有局限性，特别是糖尿病患者围手术期的发病率和死亡率都比非糖尿病患者高。CABG术本身比血管成形术侵袭性更大，一般涉及多个器官。因此，在某些患者中，过度的并发症可能成为CABG的禁忌。最后，CABG术后恢复时间延长，可显著降低神经心理功能，可能是暂时性的，也可能是永久性的。

（三）现代经皮冠状动脉介入技术（药物洗脱支架出现前）

在支架和Ⅱb/Ⅲa拮抗药应用之前，糖尿病患者血管成形术后，再狭窄的发生率高达47%～71%。再狭窄的机制被认为与新生内膜增生有关，后者与血小板-血栓沉积，损伤后存在的多种生长因子，及内皮功能失调之间的相互作用紧密相关。

许多球囊血管成形术的技术局限性已经被PCI时的冠状动脉支架置入所克服。由于支架术在各种广泛病变类型中，都有更为可靠地血管造影结果，且在许多病变亚型中再狭窄发生率更低，故其可预测性更好。STRESS试验将具有相对简单的原发病变的患者随机分组，支架置入组再狭窄发生率为31.6%，而球囊血管成形术组为42.1%（$P<0.05$）。与此相似，BENESTENT试验将具有相对简单的原发病变的患者随机分组，支架置入组再狭窄发生率为22%，而血管成形术组为32%（$P=0.02$）。BENESTENT试验所显示的这种初始临床获益在随访研究中持续了5年。与反复再狭窄或再闭塞的血管相比，靶血管的持续通畅带来了良好的临床预后，包括心绞痛发病率减少与局部左室壁运动改善。单就血管成形术再狭窄和需要反复血运重建操作方面而言，支架置入即优于经皮腔内冠状动脉成形术（PTCA），这也适用于糖尿病患者。虽然目前尚无专门在糖尿病患者中进行的研究，但在支架与血管成形术比较试验的亚组分析中，支架置入优于经皮腔内冠状动脉成形术的结果是很明显的。在前述的所有关于再狭窄的临床研究中，可以很清楚地看到，与非糖尿病患者相比，糖尿病患者无论是球囊血管成形术或支架置入术后再狭窄的风险均显著升高。

大量来自前瞻性、随机、双盲临床试验的证据，支持在PCI中应用血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa拮抗药；主要来自阿昔单抗的临床试验。EPISTENT研究中，预先制定了糖尿病患者的临床结果分析(为总数的20%或491名糖尿病患者)。患者的分配方案为支架置入+安慰剂、支架置入+阿昔单抗或血管成形术+阿昔单抗。与仅接受支架治疗的糖尿病患者相比，在6个月随访时，接受支架和阿昔单抗的糖尿病患者发生死亡、非致死性心肌梗死或急诊血运重建的概率降低>50%。另外，接受支架+阿昔单抗的糖尿病患者，靶血管需要反复血运重建的概率(8.1%)，比接受支架+安慰剂的糖尿病患者(16.6%，$P=0.02$)或接受血管成形术+阿昔单抗的糖尿病患者(18.4%，$P=0.008$)为低。因此，在糖尿病患者中，阿昔单抗与支架置入的益处似乎是相加的。支架+阿昔单抗组与支架+慰剂组相比，1年的死亡率也有边缘性降低(1.2%比4.1%，$P=0.11$)(表86-12)。

临床研究已证实，基于导管的离子化放射血管内治疗(血管内近距离放射疗法)对降低支架内再狭窄有效，但作为自身冠状动脉变支架置入的辅助治疗并不能预防再狭窄的发生。

(四)经治疗的糖尿病患者多支血管支架术和冠状动脉旁路移植术的比较

支架术的引入和普遍应用通过降低再狭窄和预防反复血运重建使糖尿病患者可望进一步从PCI技术中获益，因此其作为一种血运重建方案正逐步与CABG术具有同等地位。动脉血运重建试验研究(The Arterial Revascularization Trial Study，ARTS)随机在1 205名多支冠状动脉病变患者中，对积极支架术与CABG的临床结果进行比较，结果显示，1年时的死亡、心肌梗死或卒中的发生率无明显差异。然而，1年中的反复血运重建率在两组间仍有差异，CABG组较支架治疗组有14%的优势。ARTS的糖尿病亚组分析显示：多血管支架术后1年，主要不良心脏事件率较CABG组高(63.4%比84.4%，$P<0.001$)；结果主要是由于支架术后，反复血运重建的发生率较CABG术后高所致(分别为CABG反复率8%和PCI反复率14.3%比CABG无反复和PCI反复率3.1%)。

表86-12　冠状动脉血运重建

试验	治疗	结局	对照组事件	治疗组事件	相对危险降低，%	需要治疗的数量	P值
BARI多支病变冠心病$n=1829$(1)	CABG与PTCA	全因死亡	PTCA 131/915 (14.3%)	CABG 111/914 (12.1%)	15.3	45	0.19
糖尿病 $n=353$ CABG 180 PTCA 173	相同	相同	34.5%	19.4%	43.7	7	0.003
EPISTENT $n=2\ 399$ 糖尿病 $n=335$	支架+阿昔单抗与支架+安慰剂	6个月死亡和非致死心肌梗死	支架+安慰剂22/173 (12.7%)	支架+阿昔单抗10/162 (6.2%)	51.2	15	0.041
$n=318$	支架+阿昔单抗与PTCA+阿昔单抗	相同	PTCA+阿昔单抗12/156 (7.8%)	支架+阿昔单抗 10/162 (6.2%)	20.5	62	0.13

(1)n=患者总数

(2)CABG. 冠状动脉旁路移植术；MI. 心肌梗死；PTCA. 经皮腔内冠状动脉成形术

赫斯特心脏病学

ARTS 和其他研究（SOS 试验）显示的 CABG 术相对于支架 PCI 的优势，有其局限性：①缺乏与支架置入相结合的有效的抗再狭窄药物；②没有常规应用血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 拮抗药，这种药物已被证实可降低血管成形术和支架术后的缺血性并发症，以及可潜在地降低糖尿病患者冠状动脉内支架置入术后的死亡率。

（五）再狭窄的预防

PCI 术后针对减少新生内膜增殖和（或）动脉几何重构的治疗可降低球囊血管成形术后的再狭窄和需要重复血运重建的概率。由于支架置入消除了重构过程，预防支架内再狭窄惟一的目标即预防新生内膜增殖。目前已发现在动脉损伤后，多种促有丝分裂和增殖的因子是血管平滑肌细胞（vascular smooth muscle cell，VSMC）激活的触发因素。通过连续血管内超声显像发现，在糖尿病患者中新生内膜增殖过程尤其被明显加剧，糖尿病已被证实为支架内再狭窄的一个独立预测因子。过去，药物治疗预防 再狭窄通常是不成功的。虽然大量动物研究发现，药物治疗可减少球囊血管成形术或支架置入术后相关的内膜增殖，但应用全身性药物或局部导管给药后的临床结果均令人失望。反复失败的一个可能原因是，经全身或局部导管给药使动脉内损伤部位不能达到有效的治疗浓度，因此，达不到显著抑制局部再狭窄的作用，也不会引起严重的全身性副作用。

十七、药物洗脱支架的应用前景

与系统给药相比，抗增殖治疗药物的局部持续释放能提供更高的组织浓度。支架置入产生的机械支撑作用（逆转动脉重构）与局部持续大剂量释放（通过支架）有效抑制 新生内膜增殖药物的结合可为改善 PCI 后靶病变通畅提供一种独特的方法。西罗莫司（雷帕霉素）药物洗脱支架中，已达到这种巧妙的平衡，包括一个高释放性的支架平台，一个药物运载体（例如一个无反应的压缩聚合物）和一种有效的抗增殖药物，并得到了十分有效的临床应用。

多种其他药物洗脱支架已进入动物实验或早期临床评价阶段。目前正接受评价的治疗药物包括紫杉醇和其他紫杉烷衍生物、放线菌素 D、巴马司他、他克莫司、地塞米松和反义原癌基因。药物可通过多种方法从支架上释放，包括直接释放、运用非侵蚀性或侵蚀性多聚物（包裹支架），磷酰胆碱涂层和陶瓷涂层。迄今，紫杉醇从三种不同的支架平台上，无论是直接释放还是从共聚物基质上洗脱，已经在Ⅰ期或剂量范围临床研究中，显示出临床结果的改善和再狭窄率的降低。

（一）旁路手术的预后

已有证据显示 CABG 以内乳动脉（internal mammary artery，IMA）为旁路血管优于以隐静脉为旁路血管，原因是动脉血管的长期耐用性更好。有证据显示在 CABG 术后早期，约有 8%的患者内乳动脉显著狭窄或闭塞，但长期通畅率为 90%～95%；也有证据显示内乳动脉血管的持续通畅与患者生存率改善有关。糖尿病患者的旁路血 管的磨损率比非糖尿病患者高。已有研究显示双侧 IMA 移植比左侧 IMA＋隐静脉移植生存率获益进一步提高；这些数据导致完全动脉血运重建 CABG 应用的增加。但是，在糖尿病患者中，双侧 IMA 移植仍然有争议，原因是潜在胸骨伤口感染的风险增加。

（二）西罗莫司药物洗脱支架临床研究：人类首次实践

人类首次（first in man，FIM）实践评价了西罗莫司洗脱 BX-VELOCITY 支架治疗稳定或不稳定性心绞痛患者单病变的疗效（Cordis 公司，在巴西进行）。最初的 15 名患者，以快速释放积累的西罗莫司洗脱支架治疗，随后的 30 名患者以缓慢释放积累的西罗莫司洗脱支架治疗。支架植入后给予阿司匹林＋氯吡格雷治疗 60d。

支架术后 4～6 个月定量冠状动脉造影评估显示，无再狭窄（随访时狭窄直径百分数＞50%）和内膜增殖的证据（0-mm 晚期丢失及 0 丢失指数）。在 4～6 个月随访时，血管内超声研究显示，快速公式和缓慢释放的管腔容积梗阻的平均百分比＜3%。术后 2 年的进一步随访正在进行中。迄今为止，尚无血管造影和血管内超声证据显示边缘再狭窄、晚期支架内再狭窄、动脉瘤形成或其他异常病理发现。在 FIM 临床病例中无一例靶病变血运重建事件发生。尤为重要的是，对患者进行严格的安全性评价显示：①无早期或晚期支架血栓形成事件；②一名患者发生院内颅内出血并死亡（由于同时给予糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 拮抗药

治疗造成)；③一名患者支架术后 14 个月发生心肌梗死，系列血管内超声显像显示是由于支架边缘附近区域病变的进展造成；④在 2 年常规随访期间发现 一名患者在远离支架部位处发生晚期病变进展(左主干节段)。

FIM 研究的血管内超声研究结果与一个早期应用标准(裸)不锈钢管槽形支架临床试验的血管内超声研究结果比较显示，在随访期间应用西罗莫司药物洗脱支架的患者，支架内及病变内新生内膜组织容积减少 10 倍。

(三)临床西罗莫司洗脱支架研究：第一次双盲、随机临床试验

在欧洲和南美洲进行的第一次双盲、随机临床试验(RAVEL)是一项多中心、前瞻性、双盲、随机试验(n=238 名患者)。单病变治应用裸支架或西罗莫司洗脱支架治疗单血霉病变。6 个月后，血管造影随访显示，西罗莫司洗脱 BX-VELOCITY 支架组无血管成形术后再狭窄，而"裸"支架组血管成形术后的再狭窄率为 26%(P<0.000 1)。重要的是，无急性、亚急性和晚期支架血栓形成及边缘再狭窄事件报道。应用西罗莫司洗脱支架者，7 个月时的主要不良心脏事件(Major Adverse Cardiac Events，MACE)也显著降低(表 86-13)。更重要的是，糖尿病患者(n=42) 的亚组分析显示，在 6 个月时，西罗莫司洗脱支架组无再狭窄，而裸支架组 6 个月的再狭窄率为 42%(P<0.000 1)，7 个月的 MACE 率也相似地降低。晚期管腔丢失是新生内膜增殖的血管造影检测标准，在糖尿病和非糖尿病患者中西罗莫司洗脱支架均<0.1mm(见表 86-13)。

RAVEL 的结果清楚地表明西罗莫司洗脱支架(在单支血管介入中)在降低再狭窄和晚期管腔丢失方面显示出显著的血管造影的有效性，并无重大临床安全性的问题。

表 86-13 RAVEL 试验结果

	糖尿病亚组		所有患者	
	西罗莫司组	对照组	西罗莫司组	对照组
	n=19	n=25	n=120	n=118
病变长度(mm)	9.74	9.42	9.56	9.61
参照血管直径(mm)	2.52	2.55	2.60	2.64
最小管腔直径(前)(mm)	0.99	0.93	0.94	0.95
最小管腔直径(后)(mm)	2.37	2.36	2.43	2.41
最小管腔直径(随访)(mm)	2.31*	1.56	2.42*	1.64
晚期管腔丢失(mm)	0.08*	0.82	−0.016±0.33*	0.80±0.53
晚期丢失指数(晚期丢失/即刻获得)	0.05*	0.57	−0.02	0.57
随访时直径狭窄(%)	16*	38	15*	37
6 个月二元狭窄率(%)	0*	42	0*	26
7 个月主要不良心脏事件(%)	0*	48	3.3*	27.1

值为均数或百分比；* 表示与对照组相比 P<0.000 1
RAVEL：第一次双盲、随机临床试验

(四)临床西罗莫司药物洗脱支架研究：美国关键性随机临床试验

美国关键性随机临床试验(The Pivotal USA Randomized Clinical Trial，SIRIUS) 研究比较了西罗莫司洗脱 BX-VELOCITY 支架和 裸 BX-VELOCITY 支架在病变长度为 15～30mm 及 血管直径为 2.5～3.5mm 的稳定或不稳定性心绞痛患者中的作用。西罗莫司洗脱支架与 RAVEL 中应用的支架上的西罗莫司剂量和释放公式(缓慢释放)相同。支架治疗后给予患者阿司匹林+氯吡格雷治疗 3 个月。初级终点是 9 个月时的"靶血管失败"(操作成功并无 MACE)，还有广泛的血管造影和血管内超声随访亚研究以严格检验相对晚期的解剖学反应。SIRIUS 研究中患者人

口统计学特征包括27%的糖尿病患者。

值得注意的是，虽然SIRIUS仍然只包括了单支血管治疗，但其病变形态学倾向于更为弥散的细小血管病变，不得不应用较长的或多个支架治疗，这是在糖尿病患者中常见的解剖学亚型。

表86-14，总结了TCT 2002年会上报道的在糖尿病亚组分析中的给人深刻印象的发现。

表 86-14 SIRIUS 试验结果

	糖尿病亚组*(n=279)			所有患者(n=1 078)		
	西罗莫司组(n=131)	对照组(n=148)	P值	西罗莫司组(n=553)	对照组(n=525)	P值
支架内平均晚期丢失(mm)	0.29	1.20	<0.001	0.17	1.00	<0.001
支架内再狭窄	8.3%	48.5%	<0.001	3.2%	35.4%	<0.001
TLR	7.2%	22.3%	<0.001	4.1%	16.6%	<0.001
MACE	9.2%	25.0%	<0.001	7.1%	18.9%	<0.001

病变长度：14.5mm，参照血管直径：2.75mm

TLR. 靶病变血运重建；MACE. 主要不良心脏事件；SIRIUS. 美国关键性随机临床试验

十八、充血性心衰

糖尿病心肌病是临床医师使用的一个术语，它包括了由多种因素病因引起的以收缩功能和舒张功能同时受损为特征的糖尿病相关的左心室功能衰竭。弗明汉心脏研究显示患糖尿病的男性发生充血性心衰的概率是他们的无糖尿病配对者的2倍，而患糖尿病的女性发生充血性心衰的概率增加5倍。心衰的表现从无症状到明显的收缩功能衰竭。糖尿病合并高血压者是发展为充血性心衰的极高危人群。舒张功能不全十分常见（在一些研究中患病率>50%），它可能与糖尿病是否伴有高血压相关。

左心室功能受损的病因可能包括以下的任一机制：①冠状动脉粥样硬化性疾病；②高血压；③左心室肥厚；④肥胖；⑤内皮功能不全；⑥冠状动脉微血管系统疾病；⑦自主神经功能不全；⑧代谢异常。

糖尿病和心血管的一些学术组织采用糖尿病心肌病这一概念作为独立于缺血性心脏病和高血压以外的一种特殊疾病。在20世纪70年代早期首次提出这一概念，有肾病的糖尿病患者的尸检标本显示，在无心外膜冠心病的情况下有心肌病变的进展。

超声心动图研究已证实，舒张功能异常在无已知糖尿病并发症的年轻糖尿病患者中即可出现。有高血压的糖尿病患者与他们的无糖尿病配对者比较左心室重量增加，左心室功能可能实际上是高动力状态。一个澳大利亚小组现已证实，在糖尿病患者左心室射血分数改变之前已有收缩功能不全的早期表现。治疗心衰以保护左心室收缩功能的方法通常包括β受体阻滞药和ACE抑制药，但这方面的证据较少。

一旦糖尿病患者发生冠心病，随之发生左心室收缩功能不全的所有治疗与非糖尿病患者都一样。HOPE试验的发现提示，早期开始ACE抑制药治疗可延缓进展为明显的充血性心衰。

十九、未来的方向

在临床一线，对糖尿病心血管并发症的预防和治疗方面仍然存在许多挑战。基于HOPE试验的发现，还需要进一步探索ACE抑制药在预防所有糖尿病患者的心血管和肾脏病变方面的潜在作用。血糖控制似乎是长期糖尿病治疗的支柱（表86-15）。因此，开发更好的治疗方法和装置（如闭环胰岛素泵，胰岛和胰腺移植）以达到和维持糖化血红蛋白不仅<7%，而且在<6%的正常范围内，是未来十年的初级目标。以验证胰岛素增敏治疗可能有更好的心脏保护作用这一假设。还需要找出预防CHD的最佳血糖控制方案，冠

状动脉经皮血运重建治疗中，药物洗脱支架的出现，需要对多支血管病变进行冠状动脉旁路手术的必要性进行重新评价。小样本的临床试验显示，急性心肌梗死时，进行静脉内葡萄糖-胰岛素输注是有益的，可否采用这种治疗还有待验证。最后，在所有其他进展的篇幅中应加入基因疗法，在糖尿病动脉粥样硬化性血管病变治疗中的作用。

表 86-15　全面降低糖尿病合并冠状动脉和其他血管病变危险的指南

<table>
<tr><th>危险因素干预</th><th colspan="5">建　议</th></tr>
<tr><td>吸烟</td><td colspan="5">敦促戒烟</td></tr>
<tr><td>目标：
完全戒除</td><td colspan="5">尝试尼古丁透皮吸收贴片或木聚糖；加入戒烟计划</td></tr>
<tr><td>血压控制</td><td colspan="5">改善生活方式；减轻体重，增加体力活动；适量饮酒；所有血压>135/85mmHg 的患者应限盐</td></tr>
<tr><td>目标：<135/85 mmHg</td><td colspan="5">如果血压不低于上述目标开始给予降压药物</td></tr>
<tr><td>控制血脂</td><td colspan="5">所有患者开始 AHA Ⅱ 步饮食：脂肪≤30%，饱和脂肪<7%，胆固醇<5.2mmol/L (200mg/dl)</td></tr>
<tr><td>初级目标：LDL≤2.6mmol/L</td><td colspan="5">检测空腹血脂水平。如基础 LDL>3.38mmol/L(130 mg/dl)，立即开始降低胆固醇药物治疗</td></tr>
<tr><td rowspan="4">次级目标：HDL>0.91mmol/L (35mg/dl)，TG<2.26mmol/L (200mg/dl)</td><td rowspan="4">LDL<2.6mmol/L (100mg/dl) 不需药物治疗</td><td colspan="2">LDL2.60～3.35mmol/L (100～129mg/dl)考虑在饮食控制的基础上加用药物治疗如下</td><td>LDL≥3.38mmol (130mg/dl)加用药物治疗如下</td><td rowspan="4">HDL<0.91mmol/L (35mg/dl) 控制体重，体力活动和戒烟</td></tr>
<tr><td colspan="3">建议药物治疗</td></tr>
<tr><td>TG<2.26mmol/L (200mg/dl)</td><td>TG 2.26～4.52mmol/L (200～400mg/dl)</td><td>TG>4.52mmol/L (400mg/dl)</td></tr>
<tr><td>他汀或树脂</td><td>他汀或贝特</td><td>考虑联合药物治疗(他汀+贝特)</td></tr>
<tr><td>血糖控制</td><td colspan="5">第一步治疗：生活方式改善</td></tr>
<tr><td>目标：接近正常空腹血糖</td><td colspan="5">第二步治疗：口服降糖药物(见图表)</td></tr>
<tr><td>目标：糖化血红蛋白超过正常≤1%</td><td colspan="5">第三步治疗：胰岛素治疗(见图表)</td></tr>
<tr><td>体力活动</td><td colspan="5">评价危险因素，与运动试验结合更佳，指导治疗</td></tr>
<tr><td>目标：最少每次 30min，每周 3～4 次</td><td colspan="5">鼓励每周 3～4 次，每次最少 30～60min 中等强度的活动(步行，慢跑，骑车等)辅以日常生活中的活动量增加(如：工作间歇散步，爬楼梯，家务劳动)
每周 5～6h 获益最大
中到高危患者建议进行医学监测</td></tr>
<tr><td>体重控制</td><td colspan="5">BMI≥25kg/m² 的患者，开始上述的强化饮食控制和适当体力活动，高血压、三酰甘油升高或血糖升高的患者尤应强调减轻体重</td></tr>
<tr><td>抗血小板药物/抗凝药</td><td colspan="5">如无禁忌开始阿司匹林 325mg/d
既往有心肌梗死而不能服用阿司匹林的患者服用华法林，将 INR 控制在 2～3.5</td></tr>
</table>

（续 表）

危险因素干预	建议
心肌梗死后患者应用 ACE 抑制药	稳定的高危患者心肌梗死后早期开始[心肌梗死前，既往心肌梗死，Killip Ⅱ级(第三心音奔马律、啰音、X线下充血性心衰)] 持续不能完全确定左心室功能不全(射血分数≤0.40)或心衰症状不确定 用于所有其他需要控制血压或症状的患者
β受体阻滞药	在高危的心肌梗死后患者(心律失常、左心室功能不全、可诱发缺血)5～28d开始应用；最少持续6个月；观察常见的禁忌证；适当应用β受体阻滞药在糖尿病患者中不是禁忌；用于所有其他需要控制心绞痛、心律失常或血压的患者
雌激素	观察性研究(而非临床试验)显示对骨质疏松有益处，而非冠心病，个体化推荐应与其他的危险因素保持一致

1mmHg＝0.133kPa。AHA. 美国心脏协会；HDL. 高密度脂蛋白；INR. 国际标准化比值；LDL. 低密度脂蛋白；LV：左心室；MI. 心肌梗死；TG. 三酰甘油

参考文献(略)

见本书所附光盘



第 87 章　代谢综合征、肥胖和饮食

H. Robert Superko

（田新利　译　杨兴生　校）

一、代谢综合征 / 2012
（一）定义 / 2012
（二）历史 / 2013
（三）临床心血管影响 / 2013
二、肥胖 / 2014
（一）定义 / 2014
（二）体内脂肪评估 / 2014
（三）临床心血管影响 / 2014
三、病理生理学及心血管相关的问题 / 2015
（一）病理生理学 / 2015
（二）小的低密度脂蛋白的特性 / 2015
（三）X 综合征 / 2016
（四）胰岛素抵抗 / 2018
（五）2 型糖尿病 / 2018
（六）左心室功能不全 / 2020
（七）高血压 / 2020
（八）瘦蛋白（或称瘦素） / 2020
（九）炎症 / 2020
（十）血栓问题 / 2021
（十一）内皮功能不全 / 2021
（十二）非酒精性脂肪性肝炎 / 2022
四、治疗 / 2022
（一）减轻体重与运动 / 2022
（二）饮食 / 2023
（三）药物 / 2024
五、结论 / 2025

早在 110 多年前，Sir William Osler 就明确了代谢综合征、肥胖及饮食的心血管的重要性，他指出："一个人的年龄只有当他的动脉老了才算老"，当今的生理与社会因素导致了动脉早年老化。导致早年老化的因子中，最重要的有代谢综合征和肥胖。近 20 年来，美国人体内过多的脂肪逐渐持续增加。1980 年，根据国家健康和营养调查（NHANES），14.5％的美国人被认为患有肥胖症，到了 1994 年，22.5％的美国人有肥胖症，受肥胖困扰的人增加了近 55％。美国人群中，63％男性和 55％的女性处于人体超重或肥胖[或人体质量指数（BMI）≥25kg/m²]状态。肥胖的问题在黑人和西班牙女性以及亚洲和太平洋岛屿居民中同样存在，如美国本土，阿拉斯加，夏威夷等地的居民。肥胖的增加在各年龄组中并不相同，其中以青年最为严重。1991—1998 年，肥胖比率的增长，在 18～29 年龄段为 70％；30～39 年龄段为 50％；40～49 年龄段为 34％；50～59 年龄段为 48％，60～69 年龄段为 45％；＞70 年龄段为 29％。在年轻人中的肥胖增加，应当得到特别重视，因为超重的儿童或青少年要比成年人有着更高的致死率。通过与正常个体的对照发现，肥胖的程度与寿命的缩短相关，在青年组中最为明显。尽管有着人种和性别的差异，在通常状况下，20～30 年龄组 BMI 为 30～35 的个体，寿命将缩短 5 年，BMI 为 35～40 的个体，寿命将缩短 7 年。

计算过多体内脂肪的方法之一，是利用人体重量指数（BMI），它是重量千克除以身高平方米（kg/m²）。从心血管健康的观点出发，当 BMI＞25～30 时，定义为体内脂肪过多，患心血管疾病

的风险为中等度的增加，BMI＞30时，将显著增加患病的风险。肥胖症的迅速而广泛的增加，恰与流行病学定义相一致：在同一个时间内，一个地区，影响到很多人，广泛而迅速地扩散。

超重状态与冠状动脉疾病(CAD)之间的关系直接受代谢紊乱引起的动脉粥样硬化的影响，即使血液胆固醇正常，也明显增加患冠状动脉疾病的风险。在"西方"的生活方式的重负下，包括正常新陈代谢的某些方面，都可能产生导致动脉粥样硬化的环境，相比而言，几十万年前，智人居住，生存，繁荣的生活方式，则更接近于自然。代谢紊乱与CAD和生活方式相关联的观点，能够以"节俭基因"的概念来体现。有高度的预见性，1962年Neel假设一个基因或者基因簇必须存在，以有助于人类生存在原始环境中，表现在短期热量过多的状态后有热量摄入不足的间隔，和需要持久的体力活动，如打猎中追逐野兽。这种基因允许人类以脂肪的形式有效地储存过多的热量，以便以后饮食中热量不足的时候使用。这种基因特性，也允许保持必要的体内脂肪，来供给妇女经期、孕期的消耗，有助于每个部落的生存。

这种基因，在原始社会里，将有重大的生存利益，但这些生存基因，在热量丰富而相对缺乏体力活动的社会中，却可能成为一个致命基因。进一步说，如果这些高风险CAD基因有生存受益，那么，它们必须比其他导致致死性内科疾病的基因更为常见。这个疾病的标志是存在多种代谢紊乱的问题，它迫于西方现代的生活方式，导致CAD风险的增加。本章将回顾一些代谢紊乱，最近已获得命名为"代谢综合征"的问题，但它已是几十年来医疗事业的一部分。内容包括体内脂肪过多的弊端，饮食，锻炼和一些药物的干涉。

一、代谢综合征

(一)定义

由国家胆固醇研究计划，成人治疗专家组Ⅲ(ATP-Ⅲ)作出的定义是：代谢综合征包括下列三个或三个以上的方面：①血脂异常。空腹三酰甘油水平＞1.70mmol/L(150mg/dl)，高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)，男性＜1.04mmol/L(40mg/dl)，女性＜1.30mmol/L(50mg/dl)。②腹部肥胖，男性腰围＞101.6cm(40英寸)，女性腰围＞88.9cm(35英寸)，高血压(≥130/85mmHg)。③胰岛素抵抗。空腹血糖(FBS)≥6.11mmol/L(110mg/dl)。因超重状态和代谢综合征密切相关，20%～25%的美国人患有代谢综合征也就不足为奇；在一些人群中，这个数值甚至接近50%。2003年，美国心脏学会/美国心脏病学院(AHA/ACC)更新了对慢性稳定性心绞痛的管理要点，积累的证据表明，通过降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的疗法，可以减少未来CAD发生的风险。这表明代谢综合征，可以通过二级预防的办法治疗。有代谢综合征或肥胖的人，应减轻体重及增加运动量。

在欧洲组关于胰岛素抵抗研究的基础上，世界卫生组织(WHO)提出了代谢综合征的第二个定义，包括高胰岛素血症或空腹血糖高，以及以下的2个或2个以上的方面：腹部肥胖，血脂异常或高血压。由于ATP-Ⅲ的定义对于心血管疾病(CVD)与增加死亡率的预见性不足，这个定义就显得尤其有用。两种定义的不同可能是由于ATP-Ⅲ的定义采用最短腰围，而WHO的定义采用腰部到臀部的比例(表87-1)。

在Kuopio缺血性心脏病影响因子的研究中，通过与无心脏病或糖尿病的男性对照，按WHO或ATP-Ⅲ的定义，并经过常规CV风险因子的调整，患代谢综合征的人，CAD的死亡率，增加2.9～4.2倍。

代谢综合征的特点是生理的复杂性和强大的统计变量之间互相相关。胰岛素在代谢综合征及综合征X中的中心作用是公认的。综合征X特性的因子分析(一种多元相关性技术)表明，综合征的特征都与高胰岛素血症、血脂异常、肥胖、高血压相关联，而与年龄、性别、黑种和白种人无关。然而，Framingham后代因素分析研究表明，不止一个独立生理过程成为代谢综合征特性的基础。应当认识到，尽管没有达到ATP-Ⅲ标准，个体也可能具有胰岛素抵抗。虽然，高胰岛素血症是代谢综合征的关键组成部分，但仅此是不能构成胰岛素抵抗综合征所有表现的。

表 87-1　ATP-Ⅲ与 WHO 定义为代谢综合征的相关标准

ATP-Ⅲ	WHO
以下≥3 项： 空腹血糖＞6.11mmol/L(110mg/dl) 腹部肥胖： 腰围 男＞101.6cm(40 英寸) 腰围 女＞88.9cm(35 英寸) 三酰甘油≥1.70mmol/L(150mg/dl) 男 HDL-C＜1.04mmol/L(40mg/dl) 女 HDL-C＜1.30mmol/L(50mg/dl) 血压≥130/85mmHg(17.3/11.3kPa) 血栓前期及炎症前期状态	高胰岛素血症[非糖尿病人群的上述 1/4 项或空腹血糖≥6.11mmol/L(110mg/dl)] 及以下≥2 项： 腹部肥胖：腰-腹＞0.90 或 BMI≥30 三酰甘油≥1.70mmol/L(150mg/dl) 或 HDL-C＜0.91mmol/L(35mg/dl) 血压≥140/90mmHg(18.7/12.0kPa)

(二)历史

代谢综合征有着悠久的历史。血脂异常与代谢综合征的联系并不是一个新发现，至少可追溯到 50 年前；1966 年，Gofman 关于血脂异常的描述中，记载了一种富含小的、密度大的 LDL、富含三酰甘油的 IDL 及极低密度脂蛋白(VLDL)为特征的血脂异常与 CAD 风险的增高相关。这些描述基于 Berkekely-Lawrence Livermore 与 Framingham 研究中的血样，与最近，1993 年，Reaven 关于"X 综合征"的胰岛素抵抗综合征的描述相关。然而，早在 1966 年，Farquhar 等人就指出，高糖类饮食中的高三酰甘油，将导致代谢综合征。同样应当受到重视的是 Modan 等人在 1985 年描述的，胰岛素抵抗与高胰岛素血症的关系，他们还提出了肥胖、胰岛素抵抗、高血压与葡萄糖耐量异常之间相关联。

(三)临床心血管影响

1966 年，Gofman 博士通过分析 Berkekely 与 Framingham 的样本，提出一个"动脉粥样硬化指数"，这个指数包含代谢综合征相关血脂异常的各个方面，能够预测 CAD 的风险。动脉粥样硬化指数的部分参数，是血中异常丰富的小而致密的 LDL 颗粒，这些颗粒后来发展成致动脉粥样硬化脂蛋白谱(ALP)或者 B 型 LDL。多年来，许多临床研究已证明，小而致密的 LDL 颗粒的增多，使 CAD 的风险提高了 3 倍，且与包括 LDL-C 在内的多数 CV 风险因子无关。代谢综合征的出现，是 CV 风险的一个强有力的预见因子，特别是对无 LDL-C 水平升高的人群。在土尔其成人风险因子的研究中，代谢综合征是 CAD 风险的决定性因子，大致预示着，总的风险将增加 70%。在已患有 CAD 的患者中，小 LDL 颗粒增多现象的出现，预示动脉造影病变进展的速率增加 2 倍，但治疗时也能获得更大的益处。LDL-C 密度的变化或小 LDL 亚类的减少与动脉影像所得的益处相关。这些信息的临床重要性在于，在对血脂异常状态应用 ATP-Ⅲ 标准[三酰甘油＞1.70mmol/L(150mg/dl)且男性 HDL-C＜1.04mmol/L(40mg/dl)或女性 HDL-C＜1.30mmol/L(50mg/dl)]时，有助于辨别具有血脂异常的个体，三酰甘油水平为 1.13～1.70mmol/L(100～150mg/dl)，及 HDL-C＞1.04mmol/L(40mg/dl)的 CAD 患者，34%有过量的小 LDL 颗粒。

代谢综合征的进一步的临床影响，可通过代谢综合征其他组成部分相关的 CV 风险来评估，肥胖将使风险增加 50%～70%，其余的风险则来自高血压、胰岛素抵抗以及血栓系统的疾病。每种代谢异常本身，均各自增加 CAD 风险，这些疾病的共同作用，更成倍地增加风险。这可以用 Quebec 心血管研究的发现来阐明：仅出现小 LDL 颗粒的代谢异常，CV 风险将增加 3 倍；出现小 LDL 颗粒，同时有载脂蛋白 B(apoB)水平升高，CV 风险将增加 6 倍；出现小 LDL 颗粒、apoB 水平升高再加上空腹胰岛素水平升高，则增加 20 倍。

二、肥 胖

(一)定义

肥胖被定义为BMI>30(表87-2)。

表87-2 超重和肥胖的BMI定义

	BMI(kg/m²)
正常体重	18.5～24.9
超重	25～29
肥胖	>30.0
Ⅰ级肥胖	30.0～34.9
Ⅱ级肥胖	35.9～39.9
Ⅲ级肥胖	>50

然而,如果认为越过定义中超重的分界线,才与CAD风险有关,则是误导。即使BMI轻微的增加,也增加CAD风险。在中年妇女中,BMI>25但<29,意味着非致死性或致死性CAD的风险增加50%,在中年男性,BMI>25但<29,则风险增加72%。同样,使用腰围确定超重的情况,如ATPⅢ中,可因为每个人个体和形态的不同而产生误导。肥胖是指人体中的脂肪过多,致使代谢紊乱,反过来,成为动脉粥样硬化的风险。

(二)体内脂肪评估

许多技术已被用来评估肥胖程度,如脂肪的重量占人总体重量的百分数。各种技术都有自己的优缺点。流体静力称重法,是历史上用来测量人体脂肪百分含量的方法,是所谓的"金标准"。然而,它的局限性是无法提供脂肪解剖学位置的相关信息,一个能用来精确测量的装置,不但要包括一个水下称重容器,而且也必须通过氮稀释法测量得到肺残气量。为了得到精确的数据,受试者必须在许多项目中屏住呼吸10～15s。测试-重测试的变动范围约为+2.5%,而且也会由于受试者的合作、技术员的训练和经验,导致结果的显著变化。BMI被经常用在医学文献中,部分原因是它简单易行,然而,它并不表明实际的瘦或胖,因此有很大一部分"胖子"可在任何一个BMI范围内。BMI也不能表明脂肪在身体的定位。皮脂测量法,通过一些手段测定皮下脂肪的厚度,再由数学公式得到人体脂肪百分数,与流体静力学称重法中的数据对比,而计算出近似值。这种方法需要七个部位的数据:胸、三头肌、肩胛骨下区域、腋窝、上髂骨区、腹部、大腿部。这种方法的有效性与流体静力学称重法标准相比,大约为+6%。周长(围)测定法是一种简易的方法,假设人体的脂肪是散布在各个部位的。按各部位的周长来计算体内脂肪。与流体静力学称重法标准比较,精确度为±5%。其中腰臀围比(WHR)是腰部的周长除以臀部周长来确定的,考虑到腹部肥胖,腰臀围比可能是一个比体重指数能更好地预示成人肥胖后遗症的指数。男性的腰臀围比>1.0,女性的WHR>0.8可预示肥胖的并发症,与BMI无关。1880年开始,生物电阻值法被用来测定人体的传导性。与胖的肌体组织比较,瘦的肌体组织含有更多的水量,有着更高的传导性。组织越瘦,传导性的欧姆值越大。这种方法利用线性回归公式来预测人体脂肪,其结果对于"普通"人群大致正确,但会低估肥胖者的体内脂肪,高估瘦者的体内脂肪含量。精确度为±5%～6%。或许临床上已确定的最有用的方法是"捏一英寸(25.4mm)"概念,即在脐周的皮层脂肪,如果多于25.4mm(1英寸)以上,则定为超重状态。

(三)临床心血管影响

肥胖长期以来都与CAD风险的增加相关联。如前所述,一组相对年轻,18～29岁的人群中,经过7年,肥胖率增加了60%～70%。这是个值得关注的问题,青年动脉粥样硬化病理学决定因子(PDAY)的研究已报道,3 000名为15～34岁,非CVD死亡的青年中,尸解证明,右冠状动脉(RCA)解剖学损伤与左前降支动脉(LAD)管腔狭窄,最多出现在BMI>30kg/m²的男性,以及那些皮下脂肪过厚的男性。这种相关性未见于女性。由于儿童期获得的体重(不是儿童期绝对的体重)是成人后CV风险的一个决定性因子,所以青少年的过度肥胖应该特别予以关注。体重的增长速度,身体体积的增大与CV风险因子,对于年轻成人的空腹胰岛素水平起着重要的作用,而且与BMI的变化速率($r=0.29$, $P<0.000\ 1$)密切相关。

三、病理生理学及心血管相关的问题

(一)病理生理学

潜在的代谢综合征是胰岛素抵抗的条件。了解脂肪细胞在代谢综合征及胰岛素抵抗中的作用,是了解人体超重和肥胖对心血管影响的关键。为了讨论代谢综合征的目的,体内脂肪囤积可分为两类主要内分泌器官,中央性和内脏性肥胖。代谢中最有害的脂肪囤积是在内脏部位,比皮下肥胖更容易引起胰岛素抵抗。从这个观察结果可以推导出一个基本概念:"苹果状"体型的人比"梨状"体型的人有更高的 CAD 风险。不过这个概念还有待进一步的证明。

脂肪组织的功能,主要是作为储能单元。在生理不超重的状态下,这个功能几乎没有或很少产生不良的代谢上的影响。但当过多的游离脂肪酸(FFA)在循环中出现时,如肥胖状态,就产生了致使 CAD 风险的多种代谢混乱。游离脂肪酸(FFA)增加过量,抑制了胰岛素促进的脂肪水解,游离脂肪酸可用性的增加可导致脂毒性,增加炎症标志物,血管收缩素Ⅱ增加,促进前血栓状态,和导致脂蛋白紊乱。高水平的游离脂肪酸会增加氧化应激,减少 NO 的合成。脂毒性这个名词 描述的是过量三酰甘油与游离脂肪酸对健康正常细胞的毒性作用。过量的游离脂肪酸会促进心肌细胞凋亡,这可在心肌和传导系统中得到证明。晚期糖基化终产物(AGEs)在与糖尿病,代谢综合征相关的动脉粥样硬化中有着重要的作用。AGEs 能促进大分子交联,使血管壁变硬,它们也能形成粥样硬化斑基质的一部分,而它们也能促发原位炎症反应。AGEs 在正常生理功能活动中也有产生,但糖或磷脂作为代谢综合征的特征出现时,大大加速了糖原氧化反应,可能创造一个加速动脉粥样硬化的慢性环境。

这种过程,最终将导致脂肪条纹的产生、新生的动脉粥样硬化的形成,因此也属于心脏病学家的研究范围,一个包含多个不稳定因子的过程,同时也提供了多种治疗的机会。在正常健康状态的内皮细胞层能分离来自动脉壁内膜和中层的循环复合物。当循环因子,例如那些组成代谢综合征,长期存在时,会使内皮细胞层丧失保护作用的特性。使内皮细胞丧失边界完整性的因子包括,修饰过的易氧化损伤的脂蛋白;在穿过内皮细胞层后,这些脂蛋白与基质分子如胶原、蛋白聚糖相结合。ALP 是代谢综合征的特征,尤其是在损害方面,因为小 LDL 颗粒的内皮通透速率,比大 LDL 大 50%,从而更容易氧化损伤,且更容易与蛋白聚糖结合。此外,HDL 组分与功能异常,对反向胆固醇运输有不良影响。这种过程导致凝血素前体、黏附分子、趋化性因子、细胞因子产量增加,促进单核细胞进入动脉壁中,分化成巨噬细胞。巨噬细胞表面的清道夫受体,快速地消耗修饰过的脂蛋白,最终发展成脂肪线痕、进一步形成新生的动脉粥样硬化病灶。此后,随着一种脂质坏死核心和薄纤维帽的发展,斑块破裂,条纹常常导致一些致命的 CV 事件的发生。

(二)小的低密度脂蛋白的特性

超重的主要后果是导致以低 HDL-C,高三酰甘油与大量小而密度高的 LDL 为特征的血脂异常,这些共同形成 ALP。ALP 通过各种关联反应,增加了动脉粥样硬化的风险,但在一个个体,在任何一个时间内,这些关联反应可全部出现,也可能只出现少数。这些关联反应包括,前列凝素合成的增加、餐后高血脂、蛋白聚糖合成增加、胰岛素抵抗增加、HDL2b 减少、磷脂 A2 减少、氧化易感受性增加以及吸收进入动脉壁的 LDL 增多。致动脉粥样硬化脂蛋白谱(ALP)与胰岛素抵抗有关,可能有着密切的关联,因已有报道,小的 LDL 特性的出现,是发生 2 型糖尿病的一种预兆。过量的 FFA 流导致 VLDL-apoB 分泌增加,当肥胖相关的肝脂肪酶存在活性时,导致促动脉粥样硬化的小 LDL 增多,以及 HDL 2b 水平下降,即胆固醇反向运输受损。

早期的研究报道,空腹三酰甘油、HDL-C、与 LDL 最大颗粒直径之间有相关性。虽然这是有效的统计关系,但仅仅注意相关系数,在临床上就可能发生误导。图 87-1 是 Georgia 心脏病学医疗实践小组,以 544 名空腹三酰甘油<5.65mmol/L(500mg/dl)的患者为样本取得的数据,表明了空腹三酰甘油水平与 LDL 最大颗粒直径的关系。多数空腹三酰甘油水平>2.83mmol/L(250mg/dl)的受试者,LDL 颗粒较小,多数空腹三酰甘油水平<0.85mmol/L(75mg/dl)的受试者,LDL 颗粒较大,空腹三酰甘油水平介于 0.85~

2.83mmol/L(75～250mg/dl)的受试者(所有患者中73%)三酰甘油水平与LDL最大颗粒直径广泛重叠，是这个范围内的空腹三酰甘油，使小LDL无法作为个别患者处理中的临床标记。一个相似的关系也存在于HDL-C中，一般来说，数值<0.91mmol/L(35mg/dl)的，通常有小的LDL颗粒，数值>0.91mmol/L(35mg/dl)的，通常有大的LDL颗粒，但HDL-C数值在0.91～1.70mmol/L(35～65mg/dl)的，则LDL颗粒大小变动很大。三酰甘油、HDL-C用来预测LDL大小不可靠。事实上，40%有LDL的人，至少有一个第二次峰值，它是初始峰高度的一半以上，使我们用七个LDL亚类的百分分布来反应小LDL的表达程度。LDLI最大，随后是依次较小的LDL Ⅱa和Ⅱb。小LDL从Ⅲa开始，然后是更小的Ⅲb，Ⅳa和Ⅳb。

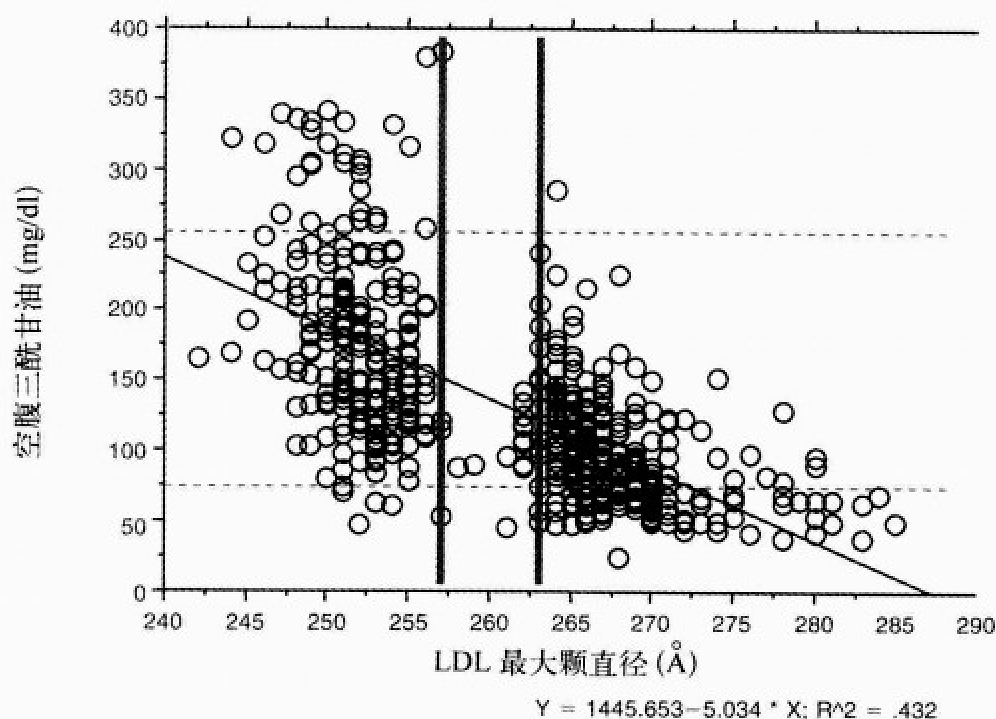


图 87-1　525名患有CAD的患者中，空腹三酰甘油与LDL最大颗粒直径(埃)的关系

大LDL直径>26.3nm(263 Å)，小LDL直径<25.7nm(257 Å)。大LDL A型病人平均空腹三酰甘油水平为(1.04±0.40)mmol/L[(92±35)mg/dl]，小LDL B型患者平均为(2.11±0.76)mmol/L[(187±67)mg/dl]。虽然空腹三酰甘油与LDL最大颗粒直径的数学关系有效，当三酰甘油水平在0.85～2.83mmol/L(75～250mg/dl)时，就有着严重的重叠，使空腹三酰甘油水平在患者管理中，难以作为精确LDL最大颗粒直径的指示数据

对这些特殊亚类的评估在临床上很重要，因为已有报道，它们与受损血管的反应性、颈动脉内膜中层厚度及进展，独立相关(图87-2)。一些大型临床研究——包括波斯顿心脏研究，斯坦福五城市计划，哈佛医生健康研究，魁北克心血管研究——均已表明，在健康的人群中，LDL颗粒的最大直径是冠心病事件显著的预示因子。LDL颗粒的最大直径，是使心血管风险增加3倍的独立标志。

血管造影研究也已报道，小LDL的出现，有助于辨认在血管造影上迅速进展的CAD患者；然而，给予适当的治疗后，这组患者也可显示最佳的血管造影上的益处。最近，斯坦福冠状动脉风险干预项目和Emory血管成形术与外科手术两个血管造影研究，也均已报道，小LDL颗粒可独立地预测动脉造影的进展和新病损的形成。因此已推荐将小LDL颗粒测定用于临床实践。

(三)X综合征

在2001年，ATP-Ⅲ描述的代谢综合征之前，于1988年，将由于胰岛素作用缺陷引起的一组异常症状定义为X综合征。胰岛素作用缺陷作为致动脉粥样硬化脂蛋白谱的组成部分，在1997年曾有报道。在葡萄糖负荷以后，有大量小LDL颗粒的个体与大LDL颗粒占优势的个体相比较，有

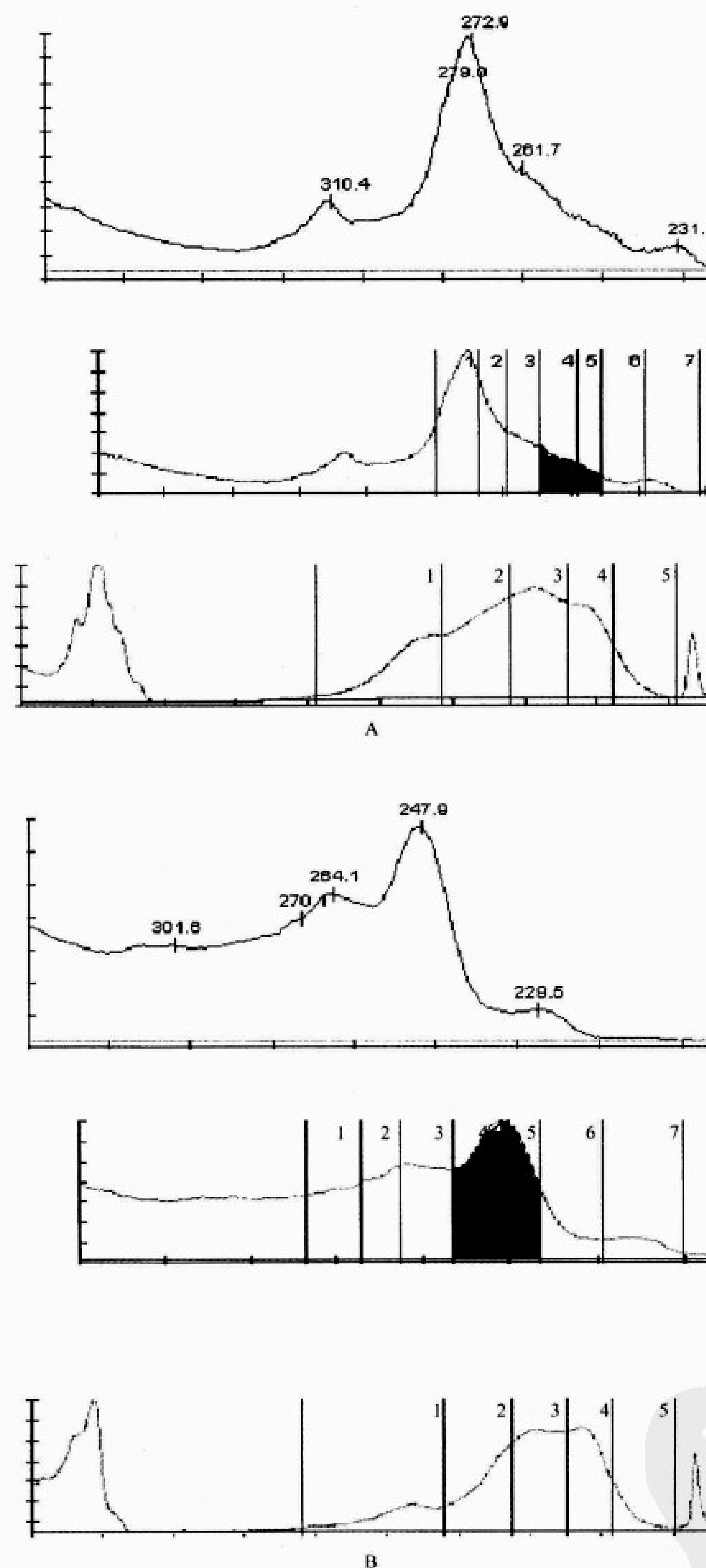


图 87-2 大、小三酰甘油在"A"和"B"型患者中的优势

A. 这幅图反映了大 LDL 在三酰甘油 1.13mmol/L(100mg/dl)，LDL-C 3.85mmol/L(148mg/dl)，HDL 1.33mmol(51mg/dl)的 LDL"A"型患者中的优势。所有 LDL 分布为 7 列。1、2 和 3 是大 LDL 区域，4、5、6 和 7 是小 LDL 区域。LDL 颗粒最大直径是 27.29nm(272.9 埃)，且仅有 12.3%的 LDL 在小 LDL Ⅲa(区域 4)和Ⅲb(区域 5)(黑色)。HDL 亚类的分布以底线为代表，1 列代表 HDL 2b。在这里，14% HDLs 在 HDL2b 区域。B. 这幅图反映了小 LDL 在三酰甘油 24.79nm(173mg/dl)，LDL-C 3.02mmol/L(116mg/dl)，HDL 1.07mmol/L(41mg/dl)的 LDL"B"型患者中的优势。LDL 颗粒最大直径是 24.79nm(247.9 埃)，大区域的第二个峰在 26.41nm(264.1 埃)，且 43.4%的 LDL 在小 LDL Ⅲa(区域 4)和Ⅲb(区域 5)(黑色)；10% HDLs 在 HDL2b 区域

显著的高胰岛素水平。因此，术语——代谢综合征X已经被用来描述ATP-Ⅲ定义的代谢综合征的重要组成部分。然而，X综合征、胰岛素抵抗和代谢综合征并不是同义词，而术语——X综合征会被胰岛素抵抗所替代。

（四）胰岛素抵抗

胰岛素抵抗一词是描述胰岛素在外周组织的功能较正常弱的代谢状态，为了维持正常血糖水平，不得不增加胰岛素的分泌。胰岛素抵抗是代谢综合征的重要组成部分，特别引起了心脏病学家的兴趣，因为它与冠状动脉成形术和支架置入手术后的再狭窄有关。在细胞培养和动物模型中证实，胰岛素促进平滑肌复制。对于人类来说，它同样具有重要意义，报告显示，对于那些经历PTCA手术或支架置入后有再狭窄的患者，葡萄糖负荷后的胰岛素水平，比那些没有出现再狭窄的患者显著增高。给这些患者，于3.5个月后再次进行血管造影检查，显示血管直径缩小50%以上。在3h口服糖耐量整个试验期间，再狭窄患者与无再狭窄患者相比，胰岛素水平（μU/ml）显著提高（$P=0.01$）。随着Palmaz-Schatz支架的置入，那些6个月后新血管内膜形成水平高的患者，比新血管内膜形成水平低的患者，具有更高的空腹胰岛素（7.7∶4.7μU/ml）和餐后2h胰岛素水平（98.3∶44.1μU/ml）。有趣的是，两组患者之间，空腹血糖没有差别[（98∶97）mg/ml]，这表明空腹血糖水平检测，不足以判断再狭窄的风险。另一个有趣现象是，有B型小LDL的患者，葡萄糖负荷后胰岛素水平升高与PTCA手术或支架置入后有再狭窄的患者的情况相似。通过标准葡萄糖负荷测试，有大LDL“A”型的患者，葡萄糖负荷后1h胰岛素水平约为59μU/ml，而有小LDL“B”型的患者，则约为115μU/ml。没有再狭窄的患者，餐后1h的胰岛素水平约为65μU/ml，而实施了PTCA手术的患者，相应指标约为110μU/ml。因此，葡萄糖负荷后的胰岛素水平增高，不仅是胰岛素抵抗状态的标志，也与致动脉粥样化的小LDL问题和再狭窄风险相关。

代谢综合征的ATP-Ⅲ标准和胰岛素抵抗间的统计学相关性可能被曲解。由于肥胖与胰岛素抵抗相关，欧洲工作组关于胰岛素抵抗的研究已有结论，在1 100例根据胰岛素介导的血糖处置的个体中，只有约25%的肥胖个体能被分类为胰岛素抵抗。因此，不是所有的超重的个体都有胰岛素抵抗，也不是所有的胰岛素抵抗的个体都是超重的，如图87-3阐述。

胰岛素抵抗能在具有正糖钳夹技术的研究实验室测定。包括3h的持续静脉用胰岛素和葡萄糖，然后通过测得为保持正常血糖水平的葡萄糖量，计算出胰岛素的敏感性。这个方法对于临床没有实用性。虽然空腹血浆胰岛素浓度比正糖钳夹技术的测定值的准确性要差，但前者提供了一个合理的临床选择。浓度＜15mU/L被认为是正常的，15～20mU/L是临界高值，＞20mU/L是高值。实验室的胰岛素测定法不是国家级的标准，如同总胆固醇的实验室方法和测定值一样，必须根据患者个体的测定值来进行解释。空腹血糖在6.11～6.99mmol/L（110～126mg/dl），是胰岛素抵抗的先兆，但不是一个敏感的指标，大多数胰岛素抵抗的个体，空腹血糖＜6.11mmol/L（110mg/dl）。高血压在统计学上与胰岛素抵抗相关，但它的敏感性很差。尽管不是绝对的，但最敏感的实验室指标似乎是三酰甘油/HDL-C比值。

（五）2型糖尿病

发展为显性的2型糖尿病，是许多代谢综合征患者的最终转归。现在已明确，冠心病风险的增高与2型糖尿病相关。多个大型的临床研究，包括Framingham研究，以色列心脏缺血研究，Whitehall研究，巴黎前瞻性研究，芬兰社会保险学会的研究，哥德堡人口研究和多种危险因素干预研究——已经一致地报道，患糖尿病会增加冠心病危险性1.5～3.0。对无临床CAD的2型糖尿病患者的尸体解剖研究显示，79%的男性和70%的女性，有高度的冠脉病损。ATP-Ⅲ已将2型糖尿病作为冠心病的同等危险病症，其治疗意义与冠心病患者类似。

2型糖尿病的存在，对心血管的进程有重大影响。支架置入术后的重复血管重建术，糖尿病患者明显多于无糖尿病患者。国家心脏、肺和血液研究所（NHLBI）的连续登记报道，在糖尿病患者的重复血管重建术中，17.2%需要置入支架，而无糖尿病的患者只有10.1%（RR1.77，95%CI 1.38～2.26）。

2型糖尿病的主要代谢特征是脂质代谢异

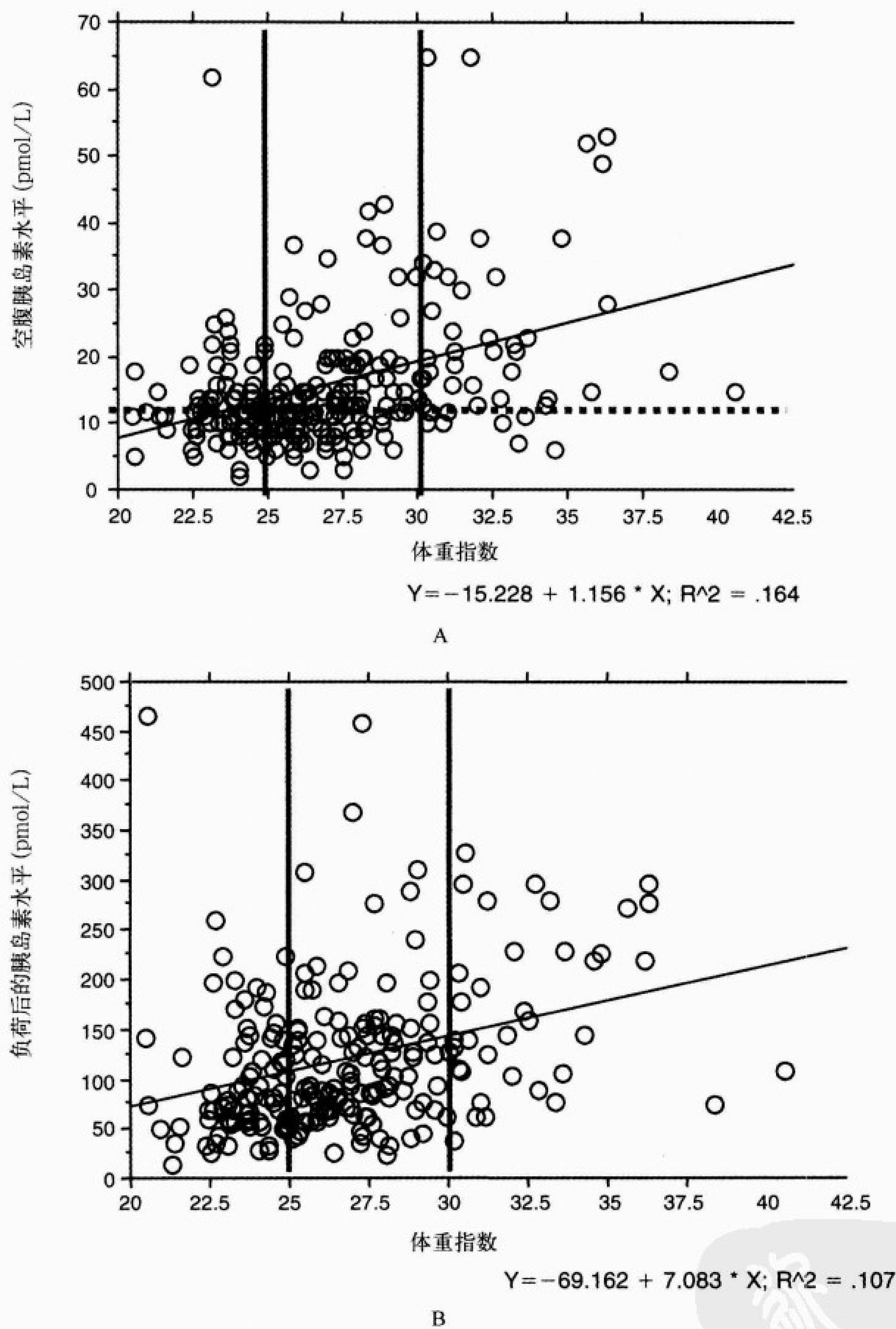


图 87-3 在斯坦福冠状动脉危险干预计划，246 名研究对象中，BMI 和空腹胰岛素水平(A)和葡萄糖负荷后的胰岛素水平(B)之间的相互关系

＞25 BMI＜30 为超重(实线)，＞30 为肥胖(实线)，可评估 BMI 和胰岛素水平之间的关系。均数(±SD)空腹胰岛素＝(16.1±10.3)pmol/L，葡萄糖负荷后＝(120.6±75.8)pmol/L。空腹胰岛素＞12 pmol /L 与 CAD 风险增高相关(散点)。由于胰岛素和 BMI 之间存在有效的统计学关系，对于多数患者个人来说，在中间范围的，这种关系太散而不能用于临床

常，通常与代谢综合征和 ALP 特征一致。有趣的是，因为小 LDL 已显示出，作为 2 型糖尿病发生的明显的预测因子。这种关联性是因为发现，2 型糖尿病患者的动脉造影的严重性，与中等密度和三酰甘油丰富的脂蛋白(SF12-60)的存在密切相关($P<0.01$)，它也是 ALP 的特征。

因为 2 型糖尿病被认为是冠心病(CAD)的同等危险病症，所以防止或延缓 2 型糖尿病的发生，可以认为是防止或延缓 CAD 的有效步骤。对于年龄超过 45 岁，BMI> 25 kg/m^2 的人群，应进行糖尿病前期的筛查。四个精心设计的随机试验证明有一种检出高危人群的方法，并提供干预，因为它能明显减少 2 型糖尿病的发生。在芬兰的研究中，对那些糖耐量受损的肥胖人群，经过降低体重、控制饮食和进行锻炼，3.2 年的强化个体指导，结果显示，糖尿病发病率降低 58%。在糖尿病防治计划 (DPP)，通过 2.8 年的治疗，包括强化饮食和锻炼，或者在那些肥胖的糖耐量差的人群使用二甲双胍，结果在生活干预组，糖尿病降低 58%，二甲双胍组，糖尿病降低了 31%。曲格列酮治疗糖尿病(TRIPOD)的研究报道，西班牙裔妇女妊娠糖尿病，服用曲格列酮 30 个月，发生糖尿病的风险降低 56%。在 STOP-NIDDM 研究中，在糖耐量受损的肥胖人群中，使用 a-糖苷酶抑制药——阿卡波糖 3.3 年，可使发生糖尿病的相对风险降低 25%。因此，无论是强化生活方式还是药物干预，均可使风险高的个体，发生 2 型糖尿病的的比例显著降低(25%～58%)。在防止病例发展为 2 型糖尿病中，需要治疗的人数(NNT)很低。在芬兰的研究中，5 年中，防止一个病例的 NNT 是 5；在 DPP，3 年中，防止一个病例的 NNT 是 7。二甲双胍治疗组，3 年中，防止一个病例的 NNT 是 14，这与降低 LDL-C 治疗，防止一个心血管事件的 NNT 相比，是相当满意的降低 LDL-C 治疗，防止一个心血管事件的 NNT，在无 CAD 的患者中，大约为 26，在心梗后的患者中为 7。

(六)左心室功能不全

心力衰竭，是越来越多引起明显心血管(CV)发病率和死亡率的原因。代谢综合征的组成与心力衰竭相关联的 LV 变化有关，并预示心室功能不全的长期发展。心力衰竭与代谢综合征的各个方面之间存在着关联。高血压患者，左心室壁厚度与血压相关($r=0.4, P<0.004$)，并且与胰岛素敏感性独立相关($r=-0.59, P<0.0001$)，提示左心室肥厚和舒张功能不全，与胰岛素抵抗的代谢综合征相关。在一个中年男性 20 年的随访中，先发现与胰岛素抵抗相关联的因素是，与 CAD 和高血压无关的左心室收缩性功能不全。在年轻人中，空腹胰岛素水平是左心室重量的独立预示因素，并与身高有关，且表明是相对早期的心脏超负荷，甚至在考虑了种族、性别和血压因素后，也与代谢综合征相关联。基于这个原因，已建议将左心室功能不全作为胰岛素抵抗综合征的一部分。

(七)高血压

血压增高，早已被注意到与体重超重状态相关。但对代谢综合征和高血压的关系，与血脂异常和血栓形成相比较，则了解的更少。高血压和代谢综合征之间的关系，与综合征中的中心性肥胖密切相关。Olivetti 心脏研究报道，腰围是血压最强有力的独立预示因素($P<0.001$)，并且和血压增高的这种相关性，与 BMI 和胰岛素抵抗无关。

(八)瘦蛋白(或称瘦素)

瘦蛋白(Leptin)，是脂肪细胞分泌的一种激素，作用于中央下丘脑核，影响热卡和体内能量的消耗。在小鼠模型，有着丰富的研究领域，但瘦蛋白在人类肥胖和 CV 危险中起什么作用，仍不清楚。与胰岛素抵抗非常相似，瘦蛋白抵抗的概念已引起讨论，瘦蛋白抵抗意味着在肥胖的个体，经常发现血循环中瘦蛋白水平增高，且这种抵抗可能有组织和个体的特异性。从瘦蛋白研究的一个重要启示，有助于阐明肥胖与血栓形成风险相关的的机制，即发现瘦蛋白增加血小板聚集和动脉血栓形成。

(九)炎症

在动脉粥样硬化的发生和发展中，炎症反应的各种组成部分，都起着重要的作用。脂肪组织是炎症介质，如细胞因子、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)及白介素-6 产生的来源地。这种致炎状态，以高敏的 C 反应蛋白(hs-CRP)增高为特征。在 7 个前瞻性研究中，已证明高敏的 C 反应蛋白，可导致临床 CV 事件。CRP 增高和动脉粥样硬化

之间，是一个附带现象，还是CRP本身参与动脉粥样硬化的发生和发展，这些问题仍不清楚。一些研究描述了在2型糖尿病，非糖尿病的胰岛素抵抗的患者中，血浆CRP和空腹血糖浓度之间的关系，提示增高的炎症介质，如CRP、纤维蛋白原和纤溶酶原激活剂-1，是胰岛素抵抗或代谢综合征的组成成分。此外，胰岛素抵抗动脉粥样硬化研究(IRAS)已显示，有胰岛素抵抗的人，CRP水平和代谢综合征各个组成的数量之间存在线性关系，包括脂代谢异常、肥胖、胰岛素抵抗和高血压。各组分的数量越多，CRP含量越高。体重超重状态、胰岛素抵抗和增高的CRP之间的关系，不是一致或直接关系，在减轻体重前、后，经胰岛素抑制试验调整，划分为胰岛素抵抗(IR)或胰岛素敏感的肥胖个体，发现CRP与胰岛素抵抗密切相关，而与BMI或腰围无关。体重在IR组和非IR组均明显减轻，但体重减轻与CRP明显降低的相关性，仅出现在IR组。因此，与CRP增高的相关性，主要发现在IR组肥胖者中，并且与CRP降低有关的体重减轻所能得到的益处，主要在IR组减轻体重的肥胖对象中，而没有在非IR组体重减轻的肥胖个体中观察到。关于炎症标志物与胰岛素抵抗综合征的关系，已有4种可能解释：①这种关系反映了炎症触发胰岛素抵抗和2型糖尿病；②CRP增高，可能是动脉粥样硬化进展的结果；③降低胰岛素敏感性可提高CRP表达；④脂肪组织衍生的细胞因子，可能是这一过程的触发剂。

(十)血栓问题

代谢综合征的重要组成部分，是在动脉血栓形成系统内的功能紊乱。这种功能紊乱，包括纤维蛋白溶解和血栓形成两方面。导致动脉粥样硬化过程的，是纤维蛋白溶解系统紊乱。纤维蛋白溶解系统可由纤溶酶原激活剂抑制剂(PAI)-1浓度的增高、增高的凝血因子Ⅶ、纤维蛋白原和von Willebrand因子所抑制，以上所有因素均与心肌梗死的发生有关。PAI-1增高与胰岛素抵抗综合征、动脉粥样硬化和动脉血栓形成的危险性相关。增高的PAI-1过度表达，是胰岛素的直接作用，已有报道，用药物降低胰岛素水平，可降低PAI-1水平和改善颈动脉壁的内膜中层厚度。在人类主动脉内皮细胞，CRP导致PAI-1表达和激活的研究中，观察到动脉血栓形成和炎症存在着因果关系。

血栓形成风险的增高，已证明与代谢综合征组成成分中的纤维蛋白原、凝血因子Ⅶ、凝血因子Ⅷ和von Willebrand因子相关。纤维蛋白原水平增高，增加CAD的危险性。在社区动脉粥样硬化危险(ARIC)的研究已证明，纤维蛋白原水平与代谢综合征形成相关，包括体形、空腹血糖、糖尿病，而与HDL-C呈负相关。在弗来明翰研究中，发现血浆纤维蛋白原增高，可大大增加CV的风险；纤维蛋白原水平每增加56mg/dl，CV的危险性大约增加20%。

凝血因子Ⅶ水平增高，经常被观察到与胰岛素抵抗综合征的特征相关，并且提高餐后高脂血症的比例。确有代谢综合征的脂代谢紊乱者，增加了餐后脂血症，餐后脂血症可使凝血因子Ⅶ，在餐后呈慢性增高状态，这大约包括一天的70%的时间。ARIC研究已揭示，凝血因子Ⅷ和von Willebrand因子与代谢综合征形成相关，包括BMI、腰-臀比、血清胰岛素和三酰甘油水平。弗来明翰亚组研究也有相似的报道，发现在正常糖耐量的人群中，von Willebrand因子、凝血因子Ⅶ、PAI-1和组织纤溶酶原激活药增高，超过空腹胰岛素五分位数(quintiles)。

胰岛素抵抗对血小板功能有不利的影响。胰岛素受体位于血小板，并在正常血小板功能中起作用。在健康非肥胖个体中，胰岛素似乎抑制血小板聚集。在肥胖和非肥胖个体，具有不同的胰岛素/血小板相互作用。在非肥胖个体，胰岛素抑制血小板在胶原的沉积，但在肥胖个体不产生这种作用，如对非肥胖的个体一样，并不增加血小板环鸟嘌呤核苷单磷酸盐。

晚期糖化终末产物(AGEs)在动脉血栓形成中起重要作用，并与临床上2型糖尿病和胰岛素抵抗代谢环境相关。葡萄糖可和蛋白质的一个氨基酸组反应产生AGEs，其中血色素A1c是大家最了解的。AGEs作为一种分子结合剂起作用，它通过炎症反应的形成、平滑肌细胞肥厚、血管壁僵硬、细胞黏附以及最后导致血小板激活，从而促进动脉粥样硬化。

(十一)内皮功能不全

内皮功能不全的定义是对内皮依赖的血管舒

张性的反应受损，已报道出现在2型糖尿病、胰岛素抵抗和肥胖症的患者中。胰岛素促进内皮内一氧化氮(NO)的产生，但在糖尿病或胰岛素抵抗的患者，则没有这种反应。已证明，代谢综合征的致动脉硬化成分与内皮功能不全有关。对健康人群前臂血流的评价已揭示，有小LDL的个体，滴注乙酰胆碱后的反应显示，明显的血流受损，且这种相关性与三酰甘油、LDL-C和HDL-C无关。

(十二)非酒精性脂肪性肝炎

非酒精性脂肪性肝炎(NASH)是包括肝脏有大泡性脂肪变，而无饮用对肝脏有害的酒精史，为其特征的一组疾病。它有纤维化的增加，可进展为肝硬化。现在认为，胰岛素抵抗是发生NASH的最初的根本的作用机制，氧化应激则属第二。与NASH相关的临床特征包括，肥胖、高脂血症、糖尿病和高血压，所有这些均和胰岛素信号传导受损和胰岛素水平增高相关。在美国，NASH是第二种最常见的慢性肝脏疾病，患病率大约3%。为了明确诊断，常须做肝活检。治疗无很好的方法，它包括逐渐减轻体内过多的脂肪，控制高脂血症，提高胰岛素敏感性和抗氧化。在这一过程中，多不饱和脂肪酸(PUFA)起着重要作用，因为它通过作为PPAR-α的配体激活剂，增加脂肪酸氧化，并诱导与脂肪酸氧化有关的基因转录。

四、治　　疗

代谢综合征的治疗不应着眼于单变量，应着重多因素控制，包括改善直接关系到个人疾病的生活方式，如有必要，给予药物干预。必须强调的是，现代生活方式的提高，大大促进了药物干预作用的提高。与常规治疗相反，相关多因素干预治疗的临床意义极为显著，它显著降低50% CV事件，以及已有微量蛋白尿的2型糖尿病患者的微血管事件。

(一)减轻体重与运动

能量平衡是治疗代谢综合征和肥胖症的基础。它包括每日摄入的食物热量和运动消耗的热量，在数量与类型上的均衡。数学模型能够帮助我们了解在不同活动水平下，维持人类生命大致所需的热量。一个人的代谢速率，等于休息代谢速率加上每天活动所消耗的热卡数。每天的活动量，人与人之间差异极大。哈瑞斯方程是能够用来确定休息代谢速率的方程之一。

男性：休息代谢速率＝66.473＋13.751×体重(kg)＋5.003 3×身高(cm)－6.755×年龄(岁)

女性：休息代谢速率＝655.095 5＋9.463×体重(kg)＋1.849 6×身高(cm)－4.6756×年龄(岁)

为了确定每天总的代谢速率，在上述休息代谢速率之上，还应加入体力活动所消耗的热卡数。久坐的男女，应增加15%；轻度活动的，男性应增加40%，女性增加35%；中等体力活动的，男性应增加50%，女性增加45%；从事重度运动的，如全职运动员或林业工人及矿工，男性应增加80%，女性应增加75%。从事剧烈体力活动，诸如砍树工人，男性应增加110%，女性增加100%。

减少身体过多的脂肪是治疗代谢综合征的基础。减少脂肪量对代谢的好处，在胰岛素抵抗型和胰岛素敏感型的患者是不一样的。经胰岛素抑制试验证明为胰岛素抵抗型的肥胖女性，体重的减轻，使三酰甘油浓度和整日的血浆葡萄糖和胰岛素的浓度显著降低，而非胰岛素抵抗型的肥胖女性，体重减轻到同样程度，也无此情况发生。代谢性胰岛素抵抗的直接证明，可从那些由于减轻体重能获得最佳生理好处的人中获得。很小的体重减轻就能够显著地改善健康。长期的研究显示，持久地、逐渐地减轻大约10%的体重，就能改善胰岛素抵抗而控制血糖，较好地控制高血压、增加HDL-C，降低LDL-C和三酰甘油。这些代谢性好处，对肥胖者和内脏脂肪积聚型者最为明显。在芬兰的研究和"预防糖尿病"项目中，参与者一般都减轻了5%～7%的体重，74%的人保持了每周150min的中等强度的运动。这些生活方式改变，在大约3年的期间内，明显地减少了2型糖尿病的出现。而生活方式改变的副作用是很小的。

一种可能减轻体重和改善代谢综合征的方法是胃手术。胃手术，如瑞典经改良的胃带法，已认为是治疗肥胖患者代谢综合征的一种可能实施的方法。已报道，这种治疗能够在术后1年内，使BMI值的均数(±SD)自43.3±6.9降至34.5±7.4($P<0.001$)，并能够显著降低胰岛素抵抗($P<0.001$)和代谢综合征的发生率(自58.8%降低到21.6%)($P<0.001$)。外科治疗高脂血症计划

(POSCH) 很好地证实,胃手术在已确诊 CAD 的患者中,有减少心血管事件的效益。在这个试验中,一些曾患心肌梗死的患者,做了远端 200cm 小肠的旁路,并通过回肠盲肠端对端的肠道吻合术。术后,这些患者的 LDL-C 降低了大约 38%,而脂蛋白 A1 和 HDL-C 显著提高。5 年后,CV 的终点事件显著降低。在随后的 18 年中,这些患者的总死亡率、动脉粥样硬化死亡率、非致死性心肌梗死和需要做旁路移植(搭桥)手术的情况都大大降低($P<0.001\sim0.05$)。

(二)饮食

除了体力活动之外,合理的饮食调整与避免摄入过量的热量,是治疗代谢综合征的第二个基础。饮食结构能影响胰岛素的分泌,且可能出现高胰岛素血症。年轻人中冠状动脉发生风险(CA-DIA)的研究项目,检查了 2 909 名年龄在18～30 岁的个体,发现了饮食纤维、血压、血浆三酰甘油、LDL-C、HDL-C 和纤维蛋白原之间存在着紧密的关联。但是,与饮食脂肪、糖类、蛋白质相比,纤维与那些有 CAD 风险的代谢紊乱的关系更加紧密。纤维的消耗,比总的或饱和脂肪消耗,更能负面地预示胰岛素水平、体重增加和其他 CVD 风险因素。用于饮食消费的脂肪替代产品,可降低少量的胆固醇,并可能减少体内过多脂肪。但是,AHA 营养委员会的一份结论性报告指出,在影响能量平衡的因素中,体形大小的控制和体能运动,比使用调整脂肪的药品的作用更大。因此,如果不辅以其他控制体重的措施,用低脂产品来代替全脂产品,是很难达到降低体重的目的。体重超重和代谢综合征人群的日益增多,可能与大量的食用糖分有关。在美国,1970 年,一个成人每年消耗 54.4kg(120 磅)的糖,而到了 1995 年,达到了 58kg(150 磅)。1995 年,仅食糖一项,提供了平均 25%的美国人的饮食热量。

关于极低糖类和高蛋白饮食对心血管事件的效益问题,已引起了某些争论。与常见到的摄取低脂饮食高糖类相比,高蛋白饮食,更易在短期内使体重减轻的效果,使这一争论蒙上暗影。专注重于降脂饮食,常有较高糖类的摄取作为能量的来源,当食用这种简单的糖类的饮食时,就有 CV 风险方面的副作用。因此,AHA 推荐避免摄取过高的糖分。甚至一天摄取的能量或体力活动的程度没有改变,如饮食中大部分能量来自糖类,也会导致三酰甘油的增高、HDL-C 的降低和增加小 LDL 特性的表达。饮食中的糖类,使血糖水平升高的作用是不同的,它们已根据低升糖指数(GI)进行分类,低升糖指数是指与葡萄糖或含有 50g 标准糖类的白面包相比血糖的升高。食用 GI 指数较低的肉类,能够改善血糖的控制和血脂的类型。

饮食脂肪可以简单地分为饱和型、单不饱和型和多不饱和型。摄取富含饱和型脂肪的饮食,增加 LDL-C 的同时,也增加 HDL-C,并降低三酰甘油。与此相比,摄取富含单不饱和型和多不饱和型脂肪的饮食,将导致 LDL-C 略微降低、HDL-C 略微升高和三酰甘油的降低。饮食中的某些多不饱和型脂肪,似乎有对 CV 健康的不利影响。反式脂肪酸(常常发现在奶油、面包类制品),增加 LDL-C 和 脂蛋白[Lp(a)]。四个临床研究显示,摄取食物中的反式脂肪酸,显著增加 CV 风险。16 个临床研究中已显示,食用 Ω-3 脂肪酸,能降低 CV 风险。这一点对已患有 CAD 的患者可能特别重要。饮食与再次心梗临床研究,GISSI 预防临床研究,印度鱼与芥末油研究,Lyon 心脏饮食试验等研究,都证实食用 Ω-3 脂肪酸,能够改善 CAD 预后。大蒜补充品似乎对 CAD 风险有益的脂蛋白代谢没有什么作用。

流行病学研究已显示,中等量的饮酒能降低 CV 风险,甚至是患有 2 型糖尿病的人。胰岛素抵抗和动脉粥样硬化研究(IRAS)已报道,饮酒与胰岛素抵抗程度之间存在着 U 型关系,因此,那些每天大约喝 18.6g 或 1.5 杯酒的人群,胰岛素的敏感性最强。这与最小 BMI 和最小腰围相关,因此,与饮酒相关的胰岛素敏感性的改善,可能是 BMI 的功能,对中心型肥胖更易于提高胰岛素敏感性。尽管最近的一些观察研究建议,饮酒可能有助于防止心脏疾病,但饮酒有副作用,可能对有代谢综合征的患者尤其不利。早在 1974 年,曾报道说,中等度饮酒与三酰甘油明显升高有关,进一步研究提示,有小-LDL B 型特点的人群,与 LDL A 型的人群相比,无论饮酒与否,等热量试验餐(isocoloric test meals)后,三酰甘油升高更明显。因此,在某些人中,饮酒可能与降低心血管危险有关,而对那些有致动脉粥样硬化(atherogenic)脂

蛋白特征和身体脂肪过多的人，则在脂代谢中产生不良作用。

(三)药物

1. *纤维酸衍生物*　氯贝特、吉非贝齐、非诺贝特等纤维酸衍生物，都是为人熟知的能够降低三酰甘油、增加 HDL-C 和降低小 LDL 的药物。其作用方式与 PPAR-α 激动药相同，通过上调脂蛋白脂肪酶(LPL)和 apo A1 的基因表达。这些药对高血浆胰岛素水平的患者的疗效，已被 VA-HIT 亚组分析所确立。在这个研究中，患有糖尿病者增加了 CV 事件的风险，无糖尿病但空腹血糖>39μU/ml，CV 事件增加了 31%(P=0.03)；对已确诊的糖尿病患者，吉非贝齐治疗最有效，可降低 41%的 CV 事件；对胰岛素升高者，可降低 35%的 CV 事件(P=0.04)。对 2 型糖尿病合并高脂血症的患者，联合使用贝特衍生物和他汀药物，比单用一种药物对血脂更有效。已报道，联合使用非诺贝特和阿妥伐他汀，可降低 LDL-C 46%、三酰甘油 50%，升高 HDL-C 22%，降低纤维蛋白原 19%，且观察 6 个月，血红蛋白 A1c 电泳法(Hgb A1c)无变化，无明显副作用。吉非贝齐与他汀两药的相互作用，似可增加肌病的风险，但迄今还未见到 FDA 有关非诺贝特与他汀相互作用引发肌病的报道。吉非贝齐(不是非诺贝特)似可抑制葡萄糖醛酸酶介导的辛伐他汀的过氧化物反应，而且当他汀和吉非贝齐联合使用时，β-氧化产物葡萄糖醛酸可导致肌炎的风险。

2. *烟酸*　烟酸是一种常用的降低三酰甘油、小 LDL 和 Lp(a)，并提高 HDL-C、HDL-2b 和 apo A1 的药物。由于早期 13 个关于 2 型糖尿病的研究报道，使用烟酸 4 500mg/d，有 16%的患者空腹血糖增高，21%有 Hgb A1c 升高，因此，使烟酸治疗 2 型糖尿病和胰岛素抵抗的疗效受到怀疑。烟酸这种可能对血糖和胰岛素的副作用，已经被近期更多、更大的研究所澄清。动脉疾病多种干预临床研究(ADMIT)，采用 3 000mg/d 即时释放烟酸与安慰剂对照，治疗 125 名 2 型糖尿病患者，烟酸能显著降低三酰甘油(P<0.001)和升高 HDL-C；平均 Hgb A1c 无变化，空腹血糖升高 8.1%(P<0.04)；在对照组，空腹胰岛素升高了 4%，而 2 型糖尿病组，则升高了 13%(P=0.09)。在稳定型 2 型糖尿病患者，使用缓释烟酸的研究中，烟酸 1 000mg/d 对糖化血红蛋白水平无明显影响；在烟酸 1 500mg/d 组，糖化血红蛋白水平从基线的平均 7.2%升至 7.5%(P=0.05)。使用烟酸剂量从 1 500/d 增至 2 500mg/d 时，有可能升高葡萄糖和胰岛素水平，但这种作用极微，必须着重于给临床带来的益处，对脂质主体以及 LDL 和 HDL 的益处。烟酸-他汀合用所引起肌病的发生率，明显低于吉非贝齐-他汀联合使用。在 FDA 有关他汀诱发横纹肌溶解的 871 例不良事件报告[adverse event reports (AERs)]中，与贝丁酸盐类(fibrates)有关的 80 例，而与烟酸有关的仅 4 例(均为美国本土之外病例)。在上报给 FDA 的 AERs 中或全部 1 700 例患者的临床试验中，没有与缓释烟酸有关的肌病的病例报告。

3. *羟甲基戊二酸单酰辅酶 A(HMG-CoA)(Reductase Inhibitors)还原酶抑制药*　标准的降低 LDL-C 的调脂治疗，可积极影响 2 型糖尿病的临床预后。心脏保护研究(HPS)报道，在以前有或没有 CV 事件的 2 型糖尿病患者中，采用辛伐他汀治疗 5 年，主要 CV 事件降低了 19.7%。北欧辛伐他汀生存研究报告，2 型糖尿病患者采用辛伐他汀治疗，可显著降低冠状动脉事件和死亡率。胆固醇与再发事件研究揭示：在 2 型糖尿病和空腹血糖受损[6.11～6.94mmol/L(110～125mg/dl)]的患者，采用普伐他汀治疗，可降低 CAD 事件。在纠正与胰岛素抵抗有关的脂代谢紊乱中，他汀和烟酸联合使用比单用其中一种更为有效。

4. *提高组织对胰岛素敏感性的药物*　噻唑烷二酮类药物，属于过氧化物酶体增生物激活受体(PPAR-g)激动药，通过核受体及调节基因表达，来影响胰岛素活性和脂代谢。曲格列酮 400mg/d，统计学上意义显著(P<0.01)，但采用梯度凝胶电泳评估，它对加大 LDL 颗粒的最大直径的作用较小。这类药物，通过改善胰岛素敏感性、减少单核细胞移动和降低内膜过度增生，可以改善与代谢综合征有关的因素。

二甲双胍是双胍类，通过抑制肝脏葡萄糖产生，来增加组织胰岛素敏感性。在一定程度上，常常与体重减轻和三酰甘油降低有关。在糖尿病防治计划(Diabetes Prevention Program)中，对肥

胖，糖耐量异常的患者，采用二甲双胍治疗2.8年，可使糖尿病相对下降31%。

5. **阿卡波糖** 是α-葡萄糖苷酶抑制药，α-葡萄糖苷酶可将聚合糖分解为单糖，并抑制糖在小肠的吸收。该药物在STOP-NIDDM试验中使用，可使2型糖尿病风险降低32%。

五、结 论

代谢综合征是人类在原始社会生活得以生存的，复杂而相互作用的生理过程。但是，由于过多热量的摄取和“西方”现代生活方式的久坐特性，这些原本正常的调节过程，导致了CAD风险的增加。这种风险的形成，是由于在体重超重状态下的脂肪细胞和加速FFA流的作用所致。在20世纪，体重超重和肥胖的人数增加了55%。目前，63%的美国男性和55%的美国女性，可列入体重超重和肥胖，在年轻组中，肥胖者增加最显著。

胰岛素抵抗是代谢综合征的主要生理学特征，包括中心性肥胖、脂代谢障碍、高血压、血栓增加、LV功能障碍、炎症前状态、内皮功能障碍和非酒精性脂肪变性肝炎(NASH)。代谢综合征的一个或多个组成部分，可发生在任何个体，组成部分越多，风险就越大。

治疗的关键是正常的体力活动、控制体重和适当的营养。Thiozolodinediones和二甲双胍等药的治疗可以直接改善胰岛素抵抗，而贝特类、烟酸类、他汀类等降脂类药物能够改善脂代谢紊乱。

如果不能有效地控制日益流行的代谢综合征和肥胖症，那么，以后数十年，当如今的肥胖少年步入中年后，CAD将会继续增加。如果能够有效的控制代谢综合征，在预防CAD方面将取得实质性进展。

参考文献(略)

见本书所附光盘



第88章 艾滋病和心血管系统

Melvin D. Cheitlin

（沈成兴 译 刘乃丰 校）

一、尸检的发现 / 2027
二、超声心动图的发现 / 2028
三、心包受累 / 2028
四、心肌受累 / 2029
五、心肌病 / 2029
（一）心肌病的可能原因 / 2030
（二）心肌病发生发展的其他学说 / 2030
（三）结论 / 2032
六、抗病毒药物导致的心血管代谢并发症 / 2032
七、动脉粥样硬化和冠状动脉疾病增高的危险因素 / 2033
八、肺动脉高压 / 2033
九、感染性心内膜炎 / 2033
十、临床诊断检查和治疗 / 2033
十一、艾滋病患者的心血管外科治疗 / 2034

广泛流行的艾滋病给非洲和东南亚地区带来灾难性的后果，在美国的流行趋势亦不断给世人敲响警钟，俄罗斯、中国、印度等国也认识到，艾滋病发病率在他们国家也在不断增加。目前艾滋病是全球第四大致死原因，截止到2002年末，全球有4 200万人感染艾滋病病毒，其中95%发生在发展中国家，50%是妇女。在美国，艾滋病在妇女中的发病率逐年增高，从1978年的7%增加到1998年的23%。美国有超过100万人HIV阳性，大约200万人诊断为艾滋病。据联合国人口组织预测，在非洲艾滋病最流行的9个国家，人口的平均预期寿命到2010－2015年将会降低16岁。

艾滋病是感染反转录病毒家族中的一种病毒所致，这类病毒由RNA病毒与一种依赖RNA的DNA聚合酶共同组成；艾滋病病毒分为两类：HIV-1和HIV-2。

确定HIV感染的最特异的方法是在宿主组织中找到HIV。然而，分离病毒并不容易，所以缺乏敏感性。因此，对反复荧光试验HIV抗体阳性的患者，通过ELISA或被公认的试验如Western免疫荧光吸附分析法证实，就应该认为已经感染HIV。

美国疾病预防和控制中心（CDC）根据HIV感染的不同阶段，提出以下分组分类方法。

Ⅰ级：急性感染；

Ⅱ级：非症状性感染；

Ⅲ级：持续广泛的淋巴结疾病（PGL）；

Ⅳ级：慢性疾病，艾滋病合并全身疾病（如不能解释的腹泻、消瘦、发热超过1个月），神经性疾病，继发感染，继发癌症（Kaposi肉瘤，非霍奇金淋巴瘤，原发性脑淋巴瘤）。

1993年1月，美国疾病控制中心（CDC）与其他国家、地区的卫生部门一起拓宽了艾滋病监测的范围，增加了免疫抑制的检测范围（$CD4^+$及T淋巴细胞计数＜200/μl或$CD4^+$＜14%）以及三个临床条件：肺结核，反复肺炎（1年2～3次），侵袭性颈部恶性肿瘤。

HIV感染者分为三个临床类型，A类包括无症状患者，急性HIV感染及进展性淋巴结疾病；

B类包括有症状但不符合艾滋病定义的条件；C类包括符合诊断艾滋病25项条件的患者，如机会感染、肿瘤、中枢神经系统紊乱、消耗性症状、肺结核、侵袭性颈部肿瘤、反复的肺炎等。

HIV感染是一种在非洲黑猩猩中发生的人畜共患性疾病，1981年第一次在人类中发现。在最近20年艾滋病成为广泛流行性疾病，其中某些方面类似以往的脊髓灰质炎和黑鼠疫。HIV反转录病毒入侵宿主某些胞膜上含有特定受体的细胞核，将自身DNA整合到宿主遗传物质或基因。感染后经过2～6周的潜伏期，很多患者表现为初发HIV-1感染，它是一种症状自限性疾病，类似单核细胞增多症，一般表现为发热、乏力、炎症、淋巴结疾病、斑丘疹。95%以上的患者在6个月内血清学转变为HIV阳性，其中多数发生在6～12周。经过8～10年的潜伏期，病毒通过释放到胞质的双螺旋DNA来不断复制病毒，从而杀死细胞，并入侵其他免疫细胞，常为T辅助淋巴细胞，从而危害宿主的免疫防御机制。研究表明，即使血浆HIV病毒感染水平低的某些患者，其休眠期淋巴结病毒复制率高仍提示疾病会有严重进展。

一项长期的前瞻性研究表明，从病毒感染到表现为艾滋病，在感染5年后显著进展，10年后的艾滋病发生率为53%，14年后为68%；30%的PGL患者5年内将发展为艾滋病；少数患者有加速恶化过程，并在1～2年内发展为严重艾滋病；也有少量患者在感染HIV病毒10年后仍无任何症状。机会感染、胃肠道疾病、非霍奇金淋巴瘤、Kaposi肉瘤的进展对宿主机体免疫防御会产生有某种程度的破坏，这些并发症不可避免地导致死亡，至少在很多病例中的死亡率很高。

如果不治疗，感染后的平均寿命是10年。高活性抗反转录病毒的治疗(HAART)方法包括核苷反转录酶抑制剂、特别是蛋白酶抑制药的应用已得到证实，可以清除外周血的病毒并可以延长生命。在美国，通过多种药物治疗的新方法应用的效果显著；在1996年，艾滋病的死亡率下降了12%，到1997年下降了47%。

在美国流行之初，HIV病毒主要在男性同性恋人群中传播；后来发现，它不仅通过性交传播，也通过血液污染传播，从而使静脉注射毒品、接受血液制品者如血友病患者感染病毒。艾滋病也通过围生途径传播，因此，儿童艾滋病患者数量不断增加。在美国，通过男性同性恋者性活动、静脉注射毒品传播者占艾滋病人口的75%，而在发展中国家，异性间性活动传播占大多数。

通过研究HIV-1病毒发现，病毒攻击细胞主要是通过与细胞表面所谓的CD4受体结合进行的，这种情况主要出现在T辅助淋巴细胞中；巨噬细胞、小胶质细胞和朗格罕斯(Langerhan)细胞可能有特殊受体与HIV病毒相互作用，而不是CD4受体；其他细胞比如心肌细胞，因为缺乏HIV受体，因此很少发现这类细胞有病毒感染。

在流行之初，人们意识到心脏可能会受累，但是，显著心脏受累的情况在临床上并不常见；开始，通过尸检研究，人们认为心脏受累主要是因为心包炎和Kaposi肉瘤的转移。后来，通过一系列活检、特别是临床对艾滋病患者超声心动图的研究认为，心脏发生异常情况并不少见，尽管，此时临床上表现为明显的心脏疾病者仍不多见。

一、尸检的发现

尸检中心脏受累的发生率各异，取决于对心脏疾病的定义。在15个尸检系列研究中，心脏受累的发生率从0%～70%，主要取决于淋巴细胞浸润伴或不伴有心肌坏死。目前，尸检证实的心脏受累患者，尤其是局部心肌淋巴细胞浸润的患者，在生前的时候有明显心脏受累相关临床表现的很少。

在连续的大型艾滋病尸检研究中，有5%～20%伴有潜在临床意义的心脏损伤；包括有临床症状的心肌炎，主要为已知的病原微生物如弓形虫感染，临床证实的心包炎，或无菌性心内膜炎，可造成全身各个系统栓塞。

Barbero等近来对440例艾滋病患者，进行了一项最大的尸检系列研究表明，18.6%的患者存在心肌受累，2.7%的患者有扩张型心肌病。

更重要的是少部分患者的致死原因是心脏病，最常见的致死原因是呼吸衰竭和感染，肿瘤、淋巴癌、脑病也是常见的死因。文献已报道的15项研究858例尸检中，其中只有9例(1%)艾滋病患者的死因为心脏疾病，如果去除已知有心脏病病因，可能只有0.5%的死因为HIV“病毒性心肌炎”。有报道，右心室肥大或扩大的发生率为

16.9%(12/71)和15.7%(18/115)，心包炎的发生率从3%(3/101)到7.3%(3/41)不等。

二、超声心动图的发现

有关艾滋病或PGL的超声心动图研究已有不少报道，超声心动图异常的发生率从15%到60%不等，在三个大型系列研究中，左心室运动减弱的发生率为12.5%～41%。在其中的一项研究中，8例中有4例表现为充血性心力衰竭，其中一例并无心肌炎及心脏机会感染的证据，死后尸检却发现有扩张型心肌病；在此研究中只提及充血性心力衰竭。扩张型心肌病只在住院患者中发现。Currie和同事在一项大型前瞻性超声心动图研究中，对296例成人HIV感染者进行了4年的跟踪随访，发现13例(4%)有扩张型心肌病。

Cecchi等从1 398例HIV感染者中选择了127例怀疑伴有临床心脏疾病者进行研究，超声心动图显示92例(72%)有心脏受累的证据，占所有HIV感染者的6.5%；38例(2.7%)有心包积液，20例(1.4%)有扩张型心肌病。

心包积液常见，为20%～40%。心脏压塞的比例有差异：在一项研究中有18例心包积液，5例(28%)发生了心脏压塞；在此研究中，300例艾滋病患者有16例(5%)伴有明显临床表现的心脏疾病，多数患者死于机会感染或肿瘤。

Steffen等应用超声心动图对151例HIV阳性患者进行了前瞻性研究，其中92%为男性，平均年龄37岁；13%为经静脉注射毒品者，其中74%为Walter Reed分级Ⅳ到Ⅵ级(根据T4辅助细胞计数和临床资料的分级)。总共107例(71%)超声心动图正常，由HIV感染所致的超声心动图异常者有31例(21%)。超声心动图的异常与疾病的临床严重程度相关。随访中的死亡率在超声心动图正常者(35/102)与超声心动图异常者(12/29，$P=0.48$)中相似。即使是那些临床上最严重的患者，超声心动图也不是独立的预后因素，超声心动图正常和异常组均有44%的患者处于垂危状态．本研究表明，HIV相关的超声心动图异常的发生率很低，常表现为无症状性心包积液。

研究提示HIV阳性患者中超声心动图异常的发生率取决于临床疾病分级，最重的患者其超声心动图异常也明显。Katz和Sadaniantz最近发表了一篇关于HIV相关心脏疾病超声心动图的综述。

三、心包受累

总的来说，在艾滋病患者中心包积液和心包炎是最常见的心脏受累的表现。尸检发现，Kaposi肉瘤和淋巴瘤可以没有临床症状，心包积液也可没有临床表现，或在出现心脏压塞后才有明显临床症状；一些特殊的微生物引发的心包炎常见报道，最常见的病原微生物是结核分枝杆菌和禽胞内分枝杆菌。一项研究报道，有5例患有心脏压塞，6例患有大量心包积液；此研究中，有临床症状的心脏病患者，通过超声心动图证实22%有心脏压塞，另外33%有大量心包积液。

对包括1 139例艾滋病患者的超声心动图和尸检的15项回顾性研究发现，心包疾病的发生率为21%，多数病例既没有确切病因也没有明显症状；在有症状的病例中，大约2/3是由感染或肿瘤引起，1/3病因不详。在66个已发表的心脏压塞病例中，26%由结核分枝杆菌所致。

在一项超声心动图的前瞻性研究，共纳入231例病例，经过5年余随访，发现纳入研究的艾滋病人群中，心包积液的发生率为5%。在无症状的HIV感染者中，随着随访时间的延长及病程的加重，心包积液的发生率从每年0%发生率增加到11%；其中80%的心包积液是少量、无症状的。伴有心包积液艾滋病患者的6个月生存率为36%，明显短于不伴有心包积液者93%的生存率。即使经过对导入时间误差进行调整，仍有显著意义，并与$CD4^+$、T细胞计数无关。因为HIV的死亡并不是直接由心包积液所致，HIV感染后心包积液的发展可能提示HIV疾病的终末阶段。

Flum等也报道艾滋病相关的心包积液是一个重要的预后指标，他们报告有29例患者因大量心包积液而行外科开窗减压手术；只有2例患者在临床上采取了其他的措施也达到了效果；心包开窗手术后8周的死亡率为69%，因此，他们得出结论，诊断性心包活检术对治疗帮助不大，外科开窗术仅用于缓解心脏压塞。

心包积液或心包炎的病因并不明确，可能是HIV感染或是伴有柯萨奇病毒、巨细胞病毒感染

或肿瘤；结核性心包炎在非洲特别普遍。偶有报道称心包炎由普通微生物如葡萄球菌、隐球菌、单纯疱疹病毒等感染所致。

四、心肌受累

多年来，人们已经认识到，心包和心肌受累常伴有常见和不常见的机会感染和肿瘤如 Kaposi 肉瘤和淋巴瘤。有时候，受累的发生似乎是非主要的，并常伴有其他组织包括心脏的微生物感染；通常，这种受累并不伴随细胞坏死甚至炎症表现。而有时候，感染可伴有严重的心肌炎。机会感染包括病毒(单纯疱疹病毒、巨细胞病毒、柯萨奇病毒)、细菌、原虫(弓形虫)、真菌(乳头假丝酵母、隐球菌、曲霉菌)；这些特殊感染不仅在尸检时可明确诊断，在心肌活检时也可明确诊断。确定导致心肌炎的特殊微生物的重要性在于它可以指导治疗，例如两性霉素 B 和氟胞嘧啶可用于治疗隐球菌。Albrecht 等报道了一例 45 岁艾滋病患者伴有弓形虫心肌炎，抗原虫治疗获得了成功。

最常见的肿瘤是 Kaposi 肉瘤和非霍奇金淋巴瘤，在 Kaposi 肉瘤中，肿瘤累及心包和心肌最常见。有时淋巴瘤累及心肌需通过针刺心肌活检来诊断。

一项研究报道，21 例伴有淋巴瘤的艾滋病患者，有 3 例为霍奇金淋巴瘤，18 例为非霍奇金淋巴瘤，所有患者皆为疾病分类的高级阶段。不幸的是，这些组织浸润性肿瘤常累及多个器官，并对治疗药物反应较差。有时，患者出现心脏压塞甚至上腔静脉综合征，超声心动图显示心肌或心包的大量浸润对于确立诊断最有帮助。

五、心　肌　病

1986 年，Cohen 等报道 3 例艾滋病患者从临床、超声心动图、形态学上诊断为扩张型心肌病。随后有人报道了 58 例连续尸检报告，7 例(12%)有明显心血管异常，其中 4 例伴有充血性心衰患者，其他伴有室性心动过速，所有的均为晚期患者。所有伴有临床心脏异常的患者在尸检时均发现灶性心肌炎，病因不清，可能是病毒性心肌炎。

在对 71 例艾滋病患者的另一项研究中发现 8 例有左心室扩大、收缩力减弱，4 例有充血性心力衰竭。在另一个类似的超声心动图研究中，尽管 41% 的患者有左心室运动减弱，102 例艾滋病患者无一例有充血性心力衰竭。

文献报道的尸检研究中，心源性死亡罕见；尽管微灶性心肌炎常有描述，但充血性心力衰竭的发生率非常低。文献已报道的 14 项研究中 1 009 例艾滋病患者中共有 8 例死于心脏受累，1 例有隐球菌心肌炎，1 例有弓形虫心肌炎，5 例来自同一研究机构。

HIV-1 感染相关的症状性心肌病并不常见，然而，超声心动图发现左心室功能不全比较常见，尤其是在晚期 HIV 患者中。有 1 例到 5 例不等的个案报道，患者或有左心室扩大，或有左心室运动减弱，或两者皆有，这种现象的发生值得研究。此外，儿童中心肌病的发生往往与 HIV 感染有关，进一步说明 HIV 疾病与心肌病相关。Langstan 等在感染 HIV 终末期婴儿、儿童中进行了一项研究，发现致死性心脏疾病的发生率随着年龄而增加，从 1 岁时的 0% 增加到 10 岁以后的 25%。

Lipshultz 等对感染 HIV 儿童进行了一项前瞻性研究，入选 196 例患者，平均年龄 2.1 岁，只有 2 例在入选时有充血性心力衰竭，每 4 个月做一次超声心动图，发现 2 年累计心肌病的发生率为 4.7%(95%可信限，1.5%～7.9%)。

多个前瞻性超声心动图研究显示心肌功能不全的发生率较高。DeCastro 等进行了一系列前瞻研究，136 例 HIV 阳性患者，经过平均 415d±220d 的随访，发现有 7 例艾滋病患者出现左心室功能不全的临床表现及超声心动图异常；死亡的 6 例中有 5 例进行了尸检，其中 3 例有急性淋巴细胞性心肌炎，1 例有隐球菌性心肌炎，1 例有心肌纤维化。

Blanchard 等对 70 例 HIV 阳性门诊患者进行了连续超声心动图观察，50 例艾滋病患者中有 7 例(14%)经超声心动图证明存在左心室功能不全；经过重复超声心动图检查，7 例中有 3 例左心室功能有所改善，提示一过性的原因导致了左心室功能短暂降低。

在旧金山总医院，对 74 例艾滋病门诊患者进行了一项前瞻性研究，每 4 个月进行连续多普勒超声心动图定量测定，对照人群包括 HIV 阳性的非艾滋病患者、HIV 阳性伴艾滋病相关并发症的

患者、HIV 阴性的男性同性恋者，平均随访(16.5±12)个月，发现两组间左心室收缩或舒张功能无差异，两组间第一次超声心动图定量与最后一次超声心动图定量的均数无差异。

由 Barbaro 等进行的前瞻性研究报道，对 952 例无症状性 HIV 阳性患者中艾滋病患者随访了(60±5.3)个月，观察其临床及超声心动图变化，有 76 例(8%)通过超声心动图诊断为扩张型心肌病，发生率为每年 1.6%，所有的心肌病患者均行心肌活检，有 83%在组织学上诊断心肌炎。通过原位杂交检测，发现 HIV 核酸序列的 58 例患者中只有 36 例(62%)有明显的心肌炎表现，在这 36 例患者中，25%有其他的病毒感染，其中 6 例(17%)感染柯萨奇 B 病毒，2 例(6%)感染巨细胞病毒，1 例(3%)感染 EB 病毒；作者认为扩张型心肌病可能既不是 HIV 直接导致，也不是 HIV 诱导的自体免疫所致，可能与其他感染心脏的病毒有关。心衰的迅速出现是病情恶化的预测指标，在半年到 1 年中有一半患者将死亡。

(一)心肌病的可能原因

对于伴或不伴左室扩大的艾滋病患者，超声心动图发现其左心室功能降低(无论有没有左心室扩张)的机制有很多学说。最常提到的学说是心肌炎或心肌炎性心肌病。偶有报道发现病毒在心肌中繁殖。1987 年，Calabrese 等首先报道从左室运动正常或右室运动减弱的右心室活检的心肌组织中培养到 HIV。

有证据显示 HIV 侵袭心肌细胞，然而，心肌细胞缺乏病毒赖以进入细胞的 $CD4^+$ 受体这一主要途径；可能有其他的途径并可能有其他受体存在，使得病毒侵入心肌细胞；但到目前为止尚无令人信服的证据表明有病毒或一部分病毒的 DNA 或 RNA 出现在心肌细胞的染色体中。一项研究报道，用原位杂交的方法，22 例死亡的艾滋病者中的 6 例心肌组织内发现了 HIV 病毒的核酸序列。尽管杂交的靶点是心肌细胞，但是通过这项技术却不能得到证实。而且，心肌细胞显示杂交阳性信号比较稀少，每个切片中只有一个或极少阳性细胞。而且，没有一个患者有心脏病的临床证据。目前证实 HIV 具有侵入心肌细胞的能力，最有说服力的证据是前面所提 Barbero 等进行的研究。

(二)心肌病发生发展的其他学说

1. *机会性感染*　艾滋病患者对多种病原易感，如细菌、病毒、原虫等。EB 病毒和巨细胞病毒是已知的致心肌炎病毒。隐球菌与弓形虫心肌炎已被详细描述；禽胞内分枝杆菌所致心肌炎已有报道；曲霉菌性心内膜炎及心肌炎也有报道。

2. *病毒感染后扩张型心肌病*　对无艾滋病的心肌炎患者进行研究发现，病毒感染可导致心肌炎，即使从患者心脏或身体中不再分离出病毒，炎症反应还可进展。病毒感染引发免疫反应，可为病毒抗原与心肌蛋白交叉反应，也可为心肌蛋白改变成为外源蛋白从而引发免疫反应，导致持续心肌坏死和炎症细胞浸润(见第 76 章)。

病毒性心肌炎引发充血性心肌病的证据包括对一些扩张型心肌病进行心肌活检发现炎症浸润，病毒抗体滴度增加以及病毒特异性 RNA 序列。因此，感染过一定数量的 HIV，即使心肌中现在没有病毒，也会发生心肌病。

Herskowitz 等报道了感染 HIV-1 并发生无法解释的左心室功能不全的 37 例患者的心肌内活检样本组织学和免疫学结果，28 例伴有 New York 心功能分级Ⅲ、Ⅳ充血性心力衰竭。4 例继发于已知病因的心肌炎，其他 33 例中 17 例(52%)有原因不明的活动性或临界性心肌炎。其中 5 例患者用 HIV-1 反义核糖探针进行细胞内特殊杂交研究，16 例患者用巨细胞病毒早期介导(IE-2)的反义核糖探针均发现异常。此研究证实，心脏易感病毒或心肌炎在 HIV 相关心肌病的发病机制中可能起重要作用。

3. *免疫缺陷导致心肌病*　体液介导的自体免疫反应包括抗肌球蛋白抗体也可介导心肌病的发生发展。艾滋病伴心肌病患者循环中有自身免疫性抗体，而在非心肌病 HIV 阳性患者中未发现。基因探针原位杂交未能在心肌中发现 HIV 或其他病毒，ELISA 法检测结果显示肌球蛋白和心肌线粒体腺嘌呤核苷酸载体的免疫球蛋白 G 抗体滴度升高。这项研究得出结论：心肌病可能不是与心脏感染 HIV 有关，而是与自身免疫有关。Currie 等报道 HIV 感染患者心脏特异性自身免疫抗体发生率较对照组增高(15% vs 3.5%)；伴左心室功能不全者心脏性特异自身免疫抗体的发生率最高(43%)。而对艾滋病儿童静

脉给予免疫球蛋白,可明显提高左心室功能,也提示免疫学因素是左心室功能不全的病因之一。

4. *细胞因子在心肌炎中的作用* Ho等提出另一种机制,即"无辜旁观者"的破坏机制。这种机制认为:HIV感染的单核细胞释放出一种称为"细胞因子"的物质,这种物质能够产生溶细胞作用,破坏神经胶质细胞。细胞因子是免疫细胞释放的可溶性蛋白质,是具有生物活性的介质。已经有很多文献报道,可逆的心肌抑制出现在人和犬的感染性休克中,随后证实由"心肌抑制因子"所致。这种"心肌抑制因子"的确切本质尚未统一,它可能与多种炎性因子如内毒素、肿瘤坏死因子(TNF)和IL-2有关。

另外的研究发现用注射内毒素释放TNF导致左心室功能的降低,而与左心室容量和左心室负荷无关,严重慢性心力衰竭患者循环中TNF水平升高。循环TNF水平升高也见于严重HIV-1感染者。这与艾滋病患者外周单核细胞产生细胞因子TNF增加的发现一致。

Barbaro等对HIV伴发扩张型心肌病患者中,进行心肌活检,并与特发性心肌病者进行比较;检测心肌表达TNF-α和可诱导的一氧化氮合成酶(INOS)。HIV患者TNF-α和INOS的免疫着色强度大大高于特发性心肌病患者,TNF-α和INOS的免疫着色强度与CD4计数呈负相关。

Liu等通过对心脏进行免疫着色发现,伴心肌病艾滋病患者巨噬细胞中环氧化酶-2(COX-2)和INOS呈阳性,而非心肌病者中未发现。提示COX-2激活HIV感染的单核细胞、巨噬细胞,T细胞在HIV-1心肌炎转变为心肌病过程中起了至关重要的作用。Shannon研究了一种猿免疫缺陷病毒(SIV)感染非人灵长类动物,发现SIV定位于CD4相关的炎性细胞中,而不是心肌细胞,提示在艾滋病相关心肌病中,心肌细胞是"无辜的旁观者"。

细胞因子包括TNF、IL-1、IL-2、α干扰素等的水平增加可导致心肌功能不全,通过旁分泌的方式作用于邻近的心肌细胞或全身作用,从而导致心肌功能降低。

Twu等用细胞免疫化学和计算机成像分析,发现HIV心肌病患者心肌细胞凋亡与炎症细胞gp120和TNF-α表达显著相关。在HIV伴发心肌病心脏中,活化的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶9,一个组成线粒体调控的凋亡途径的成分以及死亡受体介导的途径成分,TNF-α和Fas配体在巨噬细胞中强表达,而在心肌细胞中弱表达,在心肌病心肌中巨噬细胞浸润大大超过非心肌病患者;他们得出结论,认为心肌细胞死亡是通过线粒体调控和死亡受体调控的凋亡双途径实现的。

5. *恶病质* 很多艾滋病患者有明显的消瘦和恶病质。伴有神经性厌食症的患者通过二维超声多普勒发现14例患者中有8例室壁运动异常,而对照组未发现异常。由于心脏变小,与对照组相比心排血量减少。在动物中进行的饥饿与再进食研究显示心肌纤维出现萎缩,间质水肿,伴随左心室顺应性降低、收缩力峰值下降。这些变化可能由于蛋白质、热卡营养不良。充血性心力衰竭可能会出现,尤其在再进食和恢复过程中。

6. *维生素和硒缺乏状态* 恶病质者可存在维生素缺乏状态;维生素缺乏是大多数心肌病患者的主要原因这一理论尚有疑问。有报道,艾滋病患者硒缺乏,心肌硒水平低,与中国硒缺乏所致的克山病相似。在一项研究中,10例伴有左心室缩短分数降低的艾滋病患者,给予含硒钠盐食用23d,8例中有6例在21d中表现出左心室缩短分数有恢复正常的趋势。报道显示硒缺乏在伴有营养不良的儿童艾滋病患者中常见。

7. *药物导致的心肌病* 康复及治疗的药物对艾滋病患者的心肌功能的影响尚无很好的研究结论。无论如何,在大多数艾滋病伴心肌病患者中,药物似乎不是病因;然而,在艾滋病患者中,人们已发现多柔比星(阿霉素)、α_2-干扰素和IL-2引起的心肌病有时是可逆性的。一个报道描述了3例可逆性心功能障碍与治疗艾滋病卡波西病肉瘤的α_2-干扰素有关。

可卡因的使用与心肌炎和扩张型心肌病有关,偶有报道是可逆的。古柯乙烯,一个可卡因代谢的活性产物,与乙醇一起导致宿主机体明显的免疫改变,增加了宿主感染柯萨奇病毒B3、巨细胞病毒的机会,也可导致感染鼠艾滋病。在鼠源性得免疫缺陷综合征过程中饮酒可加重柯萨奇病毒对心肌的损伤。有报道潘他咪可以导致室速。齐多夫定(AZT),一个腺苷类似物,是抑制HIV病毒复制的药物,可能通过抑制对反转录病毒复

制非常重要的反转录酶。在1期临床实验中没有心脏毒性作用的报道,有一项研究未能显示心脏毒性。然而,在长期(12.8个月)应用AZT治疗后,有报道可引起中毒性的线粒体肌病。这种肌病的特征是线粒体中含有不全晶体的包涵体。研究显示AZT在大鼠中引起的心肌病已显示与氧化作用的损害及活化ADP-核糖基化反应损害线粒体能量产生有关。Lewis最近发表了本课题的详细综述。在艾滋病鼠中,联合应用齐多夫定、拉米夫定和茚地那韦35d,通过超声心动图发现左心室重量及心肌病的指标增加了160%;心房尿钠排泄因子的mRNA增加了250%,肌质钙三磷腺苷酶(SERCA2)减少了57%;显微镜下可发现受损的线粒体。这种情况是否会在某些患者的心肌中发生,仍不清楚。已有报道膦甲酸治疗柯萨奇病毒感染产生可逆性的心肌病。

（三）结论

在艾滋病患者中,有临床表现的心肌病和心力衰竭并不常见。当这种情况发生时,除了直接感染HIV外,可能有其他解释。艾滋病患者心肌病确切的发病率仍不清楚,但一定不高;发生心衰的机制可能是多重的。对于HAART治疗而生命延长的患者,心肌病的发病率可能升高。

六、抗病毒药物导致的心血管代谢并发症

随着一类抑制HIV复制的药物——蛋白酶抑制药治疗HIV感染患者的出现,人们发现代谢异常有可能导致心血管疾病的发生。代谢异常包括:高三酰甘油症、低高密度脂蛋白、高血糖症和胰岛素抵抗。胰岛素抵抗较常见,用蛋白酶抑制药者中有一半患者发生,而用腺苷治疗者中仅有1/4的患者发生。

以前患有糖尿病的患者中有1%～6%的会加重,新发病的高血糖与2型糖尿病相似。所有使用蛋白酶抑制药的患者几乎都有这个问题。高血糖的病因目前尚不清楚,但使用磺酰尿类药物有效。尽管不能排除(这种治疗)会引起胰岛素分泌减少,但研究提示它可以引起机体对胰岛素的外周抵抗性增加。高血糖与2型糖尿病的治疗相似:饮食控制和口服降糖药。

在服用蛋白酶抑制药的患者中可见脂代谢异常,在开始治疗2周内,三酰甘油的水平可能高达11.30mmol/L(1 000mg/dl)。在一项利托那韦加沙奎那韦研究中,11%的患者三酰甘油水平超过16.95mmol/L(1 500mg/dl),没有胰腺炎病例发生。血清胆固醇也升高。

尽管在应用蛋白酶抑制药以前,已有脂肪代谢障碍综合征的报道,如在向心性脂肪分布区如面部、手臂、上胸部的脂肪组织消瘦,但在应用HAART后,这种病例更多。皮下、面部和肢体的脂肪减少(部分的脂肪代谢障碍),而脂肪堆积在腹部(“蛋白酶袋”)、脊背部(“水牛背”)。腹部脂肪既可能位于皮下组织也可在腹内脏器内。脂肪的异常分布与联合使用利托那韦和沙奎那韦有关,而不是茚地那韦,并对饮食控制或运动无反应。有水牛背的患者,皮质醇增多症是一个病因,并且有半数患者可能从未使用过蛋白酶抑制药。这些异常与蛋白酶抑制药之间的关系仍不清楚。

尽管这种药物引起的高血糖症的机制仍不清楚,但它有60%与HIV-1蛋白酶的活性区同源,这样,药物与两个蛋白分子结合调节脂质代谢:1型胞质的视黄酸结合蛋白(CRABP-1)和低密度脂蛋白受体蛋白(LRP)。蛋白酶抑制药与LRP结合,影响肝脏对乳糜微粒的吸收和对三酰甘油的清除,吉非贝齐可控制升高的三酰甘油。脂肪代谢障碍综合征,是由于四肢脂肪萎缩和加快的酯化作用,促进三酰甘油血症和胰岛素抵抗的产生,高血糖症是由于葡萄糖的转运和磷酸化受损,引起骨骼肌胰岛素介导的葡萄糖吸收降低。

治疗与蛋白酶抑制药有关的血脂异常,就是选用不易发生血脂异常的蛋白酶抑制药。使用利托那韦特别有效。在一些研究中,用非腺苷类转录酶抑制药替代蛋白酶抑制药,取得了较好的效果。对于HIV治疗中饮食和血脂障碍治疗,遵循推荐的胆固醇教育计划(NCEP)成人治疗Ⅲ(ATPⅢ)。

45例感染HIV服用蛋白酶抑制药发生血脂异常升高的患者,遵循美国国家胆固醇教育计划指导来控制血脂而并不影响HIV的治疗。在开始服用蛋白酶抑制药,血清胆固醇从先前的4.42mmol/L(170mg/dl)升至7.51mmol/L(289mg/dl),三酰甘油达9.93mmol/L(879mg/dl),通过饮食控制、单独使用吉非贝齐或合用阿托伐他汀治疗10个月,胆固醇可降至

5.23mmol/L(201mg/dl)(P=0.01)。在脂肪代谢障碍的患者应用必降脂6个月以上,也可有效地降低35%三酰甘油水平。

因为蛋白酶抑制药是治疗感染HIV患者的非常重要药物,我们必须在不停药的基础上,努力控制药物的副作用。口服降糖药能控制高血糖症,饮食控制和HMG-CoA还原酶抑制药可以降低升高的三酰甘油、胆固醇和低密度脂蛋白水平。潜在的问题是蛋白酶抑制药通过细胞色素P450CYP-4系统代谢,这些药物既能诱导也可抑制这个途径。因此,当其他的通过细胞色素P450系统代谢的药物与蛋白酶抑制药一起使用时,其血浆浓度水平既可降低也可升高,进而导致广泛的药物间的相互作用和可能的毒性产生。普伐他汀是惟一不受其他他汀类药物影响的HMG CoA还原酶制剂。服用蛋白酶抑制药患者早发、严重冠心病的报道越来越多,从而提示治疗代谢紊乱的重要性。

七、动脉粥样硬化和冠状动脉疾病增高的危险因素

随着治疗方法的改进,尤其是蛋白酶抑制药和联合疗法(HAART)的使用,HIV感染患者的发病率和死亡率有所下降。在1 255名$CD4^+<100/mm^3$的晚期AIDS患者中,死亡率从1995年的29.4%降至1997年的8.8%。AIDS相关随机感染率也有所下降。随着蛋白酶抑制物制剂的使用,有关早发心肌梗死的报道也增多,从而提出它可能会导致动脉硬化、包括代谢异常(见于蛋白酶抑制药使用者)导致的冠状动脉疾病发生率增高。

探讨抗反转录病毒治疗与亚临床型动脉粥样硬化之间可能存在的相关性的研究已有多种结果。Maggi等使用超声波发现,服用蛋白酶抑制药的患者中52.7%有颈动脉内膜增厚,未服用者颈动脉内膜增厚的比率为14.9%,而正常对照组中仅有6.7%发现颈动脉内膜增厚。Mercie等对423名已进行颈动脉超声检查的HIV感染者进行研究,并结合多因素分析发现经传统的动脉粥样硬化危险因素校正后HAART治疗效果消失。

越来越多的证据表明,早发冠状动脉疾病的发生率升高。在1993－2000年对5 672名院外HIV-1感染患者进行随访发现,在1996年引入蛋白酶抑制药后,心肌梗死的发生率提高,在5 247名服用蛋白酶抑制药的患者中有19人发生心肌梗死,而在2 425名未服用蛋白酶抑制药的患者中仅有2名发生心肌梗死,可能性比率7:1。并不是所有的证据均支持使用蛋白酶抑制药的患者发生冠状动脉疾病的危险升高。Klein及其同事报道了一项研究结果,对北加利福尼亚的Kaiser地区患者的研究发现,在使用蛋白酶抑制药(6.2 vs 6.7/1 000人·年)和抗反转录病毒药(5.7 vs 6.8/1 000人·年)治疗前后,冠心病及心肌梗死的住院率没有显著的改变。然而,比较HIV阳性和HIV阴性的患者,冠心病的住院率有显著升高(6.5 vs 6.8/1 000人·年,P=0.003),心肌梗死的住院率也升高(4.3 vs 2.9/1 000人·年,P=0.07)。随着寿命的延长和高效抗反转录病毒药物使用的增加,冠状动脉疾病的发病率及死亡率也将升高。

八、肺动脉高压

在HIV-1感染的患者中,可见由于肺动脉高压导致的右心室肥厚和扩张。Mesa等对文献报道88例有肺动脉高压的AIDS患者,发现肺动脉高压与CD4的数量和肺部感染无相关性。肺动脉高压患者的1年生存率为51%。对33名患者的组织进行显微镜观察,发现28名(85%)患者有肺动脉高压的丛性变异。肺动脉高压的原因尚不明确,但细胞因子相关刺激和内皮细胞增殖不能排除。另一种可能是受体介导的病毒蛋白活性刺激肺动脉的平滑肌细胞的增生。已发现HIV包膜蛋白gp120是血管平滑肌细胞的蛋白有丝分裂素。

九、感染性心内膜炎

HIV感染并发感染性心内膜炎几乎均见于静脉药瘾者。Cicalini等报道了在108名感染性心内膜炎患者中有105名HIV患者,其中有94.3%为静脉药瘾者。在非AIDS的静脉药瘾者中,最常受累的是三尖瓣(52%),最常见的细菌是金黄色葡萄球菌菌。46%的患者有左心瓣膜受累。

十、临床诊断检查和治疗

对AIDS怀疑并发心脏疾病者,应首先询问

病史并针对心脏疾病的症状和体征进行体格检查。因为对于发现亚临床型心血管并发症尚无有效的治疗措施，目前认为无须常规的心电图及超声心动图筛选。如果出现提示心血管疾病的症状和体征，如呼吸急促、胸膜摩擦音、出现第三心音奔马律或其他充血性心力衰竭的证据，则有必要进行超声心动图检查以鉴别心包渗出并评估左、右心室的大小和功能。很少使用介入性诊断手段。

如果发现左心室扩大和运动减弱，无论有无临床心衰证据，则有必要考虑停用一切非必需药物。随后2周超声心动图随访左心功能，若情况有所改善，则停用一切可能对心功能有不良影响的药物。

对心肌活检是否有助于诊断尚存争议。很少为治疗的目的进行活检以发现心肌炎的证据；而且，尚无证据表明使用经心肌活检证实的局灶性心肌炎类固醇或抗代谢药治疗有效果。所以，从现有的证据来看，心肌活检价值不大，对无明显诱因的肺动脉高压无特定的疗法，可试用钙通道拮抗药，依前列醇或磷酸二酯酶-5抑制药(Sildenafil)以降低肺动脉压力。

治疗机会感染的药物对心脏的毒性作用与其他已知的病因相似，如高血压、肥厚型心肌病和冠状动脉疾病相似，这些副作用均应考虑到，治疗充血性心力衰竭的方法与其他病因导致的心衰治疗方法相似[利尿药、地高辛、ACEI(见第21章)]。

十一、艾滋病患者的心血管外科治疗

艾滋病中心的工作人员是否会被感染艾滋病？感染艾滋病后是否会通过外科途径传染给其他患者？或者使病情恶化？这些问题受到越来越多的关注。以下问题可以说明这个情况：

1. 我们的治疗措施是否为一项昂贵的程序，并可能会延长住院时间；而不影响艾滋病患者的结果预后？

2. 外科手术使艾滋病恶化的危险因素是什么？

3. 艾滋病中心工作人员感染HIV的危险因素是什么？

4. 开胸手术感染HIV的危险因素是什么？

通常，对于患有基础疾病、生存期有限的患者而采用高花费的治疗方法并不明智，因为治疗本身有一定的发病及死亡率，造成住院时间延长。因此，艾滋病患者不应当进行对其生存时间没有影响的外科治疗。在蛋白酶抑制药开始应用之前，发现大约有70%的艾滋病患者在确诊为艾滋病后3～4年死亡。现在，随着新药物的应用，生存时间显著延长。因此，认为药物不能控制症状的艾滋病患者，可采取创伤性治疗来改善症状。

感染性心内膜炎患者中最主要的是静脉应用毒品的HIV患者，最易受累的瓣膜是三尖瓣，药物治疗可以加以控制。在静脉应用毒品的相对年轻的亚组中，HIV患者常伴有主动脉瓣和(或)二尖瓣受累的感染性心内膜炎和充血性心衰，最为常见、突出的问题就是心血管外科手术问题。HIV患者中，外科手术有很高的死亡率，预后很差，也提示应尽可能给予药物治疗。如果药物治疗无法维持，应做瓣膜置换。

没有发生机会性感染或癌症的HIV阳性和PGL患者，病程可以延长至很多年，一般而言，应该像非艾滋病患者一样对待。事实上，通过联合应用多种药物，包括反转录酶抑制药、新的蛋白酶抑制药，生存时间可以延长。在这个亚组中，心血管外科手术作为常用的治疗手段应予考虑。

心肺旁路移植术对免疫系统的影响是否会使HIV恶化远未明确。已有报道HIV阳性患者在开放性心脏手术后很短时间内即发展为艾滋病。已知心肺旁路移植术可短暂抑制巨噬细胞功能、减少免疫球蛋白生成。心肺旁路移植术本身可导致HIV阴性患者术后发生T淋巴细胞中$CD4^+/CD8^+$比例失调，并可能会持续到术后第6天。因此，心肺旁路移植术可能使艾滋病恶化，这点必须加以考虑。

是否所有进行心血管手术或其他有创治疗的患者都应进行HIV检测，这是目前争论的热点。尽管HIV健康中心员工感染HIV的风险很小，但HIV感染通常无异于一种慢性感染，最终致命性感染；HIV健康中心工作人员和公众常充满巨大的恐惧。相比之下，艾滋病是一种情感主题，而已知有HIV阳性的病人可能受到偏见和歧视。现在，无论在健康中心工作的人员还是患者，HIV检测都是自愿的。然而，有建议要求如果健康中心工作人员HIV阳性，在进行任何有创治疗前须



告知患者并取得同意，这点仍存在很大争论。患者对HIV状态的知晓和对高风险情况的了解并不影响HIV接触率，提示术前检查HIV可能并不会减少偶然接触HIV血液的频率。

在20项健康中心工作人员感染HIV-1风险的前瞻性研究的资料中，1 948个研究对象中有6 498次静脉接触机会。血清阳转的频率为0.32%(95%可信限，0.18 vs 0.46)；在2 885次黏膜暴露中，有1例血清阳转(0.03%)。健康中心工作人员从工作有关的活动中获得HIV血清感染的风险很低：大约在300例报告中接触HIV阳性血液的人群中有1例感染。

由于有风险，有些心血管外科医生和心内科医生拒绝给HIV阳性患者或拒绝行HIV检测的患者进行手术或导管检查。1989年，美国进行了一项关于心外科医生对HIV阳性患者进行手术的态度的调查；超过一半的医生进行了回答。据报道，其中2/3表示无论该患者是如何获得HIV感染的，都愿意对HIV阳性患者进行手术；有1/4表示无论该患者是如何获得HIV感染的，都不愿意对HIV阳性患者进行手术，剩余的态度不明确。一旦患者从HIV携带状态转为艾滋病，有2/3的心外科医生不愿对其进行手术；在回答中，有90%要求能够对所有患者进行HIV检测。1992年，一项美国国家外科医生调查显示，只有8%知道通过经皮伤口接触污染的血液有感染HIV的风险，只有61%熟悉疾病预防控制中心(CDC)的全面性防护措施指南。内科医生担心感染HIV是可以理解的，但如同涉及个人危险的其他职业，职业要求内科医生对他们进行治疗。美国医生学院及美国医疗协会联合发布声明，从伦理上内科医师不能因患者HIV阳性而拒绝治疗。

参考文献(略)

见本书所附光盘



第89章 非心脏病类药物、电流、毒药及放射线对心脏的影响

Andrew L. Smith/Wnedy M. Book

（沈成兴 译 刘乃丰 校）

一、非心血管类药物 / 2036
(一)化疗药物 / 2036
(二)免疫调节剂 / 2039
(三)抗精神病类药物 / 2039
(四)非心血管药物及毒性抗抑郁药物引起尖端扭转性室性心动过速 / 2040
(五)药物相关性心脏瓣膜病 / 2041
(六)抗偏头痛药物 / 2041
(七)氯喹 / 2041
(八)促蛋白合成类固醇 / 2041
(九)可卡因 / 2041
(十)去氧麻黄碱 / 2043
(十一)乙醇 / 2043
二、电损伤 / 2043
(一)环境事故 / 2043
(二)病理生理学 / 2043
(三)心血管效应 / 2043
(四)电休克治疗 / 2044
(五)碎石术 / 2044
三、毒物 / 2044
四、动物毒液和毒素 / 2046
五、卤代烃 / 2047
六、有机磷酸酯 / 2047
七、一氧化碳 / 2047
八、放射线 / 2047
(一)心包疾病 / 2048
(二)心肌功能障碍 / 2048
(三)冠状动脉疾病 / 2048
(四)传导异常和心律失常 / 2048
(五)瓣膜疾病 / 2048

本章阐述了治疗和环境因素对心脏有害的副作用。这些毒性作用可急性发作，必须急诊处理，也可能表现为慢性，直至数天或数年后。

一、非心血管类药物

(一)化疗药物

化疗药物可产生急性或慢性心血管毒性作用。传统上认为，心脏由非增殖性细胞组成，不会受药物迅速分化细胞的影响。现在已证实，许多化疗药物均可引起心血管并发症，包括心肌病、心肌炎、心包炎、心肌缺血、心律失常、周围性低血压或血管痉挛(表89-1)。

化疗患者的心脏病变可以由某一特定药物或药物联合作用导致，也可能与肿瘤相关因素如血凝过快或心肌损伤因子的释放相关。明确具体的治疗方案与特定不良事件的相互关联比较困难，但是在治疗前有必要考虑到每种药物的副作用。

表 89-1　化疗药物所致的常见的心脏损害

药物	相关的毒性
蒽环类(Anthrachclines)	
多柔比星(Doxorubicin)	心肌病
柔红霉素(Daunorubicin)	
表柔比星(Epirubicin)	
伊达比星(Idarubicin)	
米托蒽醌(Mitoxantrone)	
烷化剂(Alkylating agents)	
环磷酰胺(Cyclophosphamide)	可逆性收缩功能障碍,出血性心肌炎
顺铂(Cisplatin)	雷诺现象
抗代谢药(Antimetabolites)	
5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil)	冠状动脉痉挛
其他	
安丫啶(Amsacrine)	心律失常
紫杉醇(Paclitaxel)	心律失常
曲妥珠单抗(Trastuzumab)	心肌病
白介素-2(Interleukin 2)	低血压、心肌炎
α-干扰素(Interferon alpha)	低血压、心肌病

1. 蒽环类抗生素　蒽环类抗肿瘤药,包括多柔比星、柔红霉素、表柔比星,是导致化疗相关性心脏疾病的主要原因。这些药物在治疗期间、治疗结束后数周甚至数年均可导致心脏疾病。治疗早期,有近 30% 的患者心电图发生变化,在数周内恢复正常。目前发现的心电图改变包括 ST-T 改变、QRS 低电压、Q-T 间期延长、房性室性异位心律。持续性室性心律失常少见。早期出现心电图异常不代表发生心脏疾病,也不是中止治疗的特征。然而,稳定的肿瘤患者出现持续性窦性心动过速时,应考虑到心功能损伤及短期内发生充血性心力衰竭的可能,但并不具有特异性。

充血性心力衰竭与摄入的蒽环类抗生素的累积剂量相关。特定的给药剂量对应的心力衰竭发生率也不同。多柔比星给药剂量为 400mg/m^2(体表面积)时,对应的心力衰竭发生率为 0.4%,550mg/m^2(体表面积)对应为 7%,700 mg/m^2(体表面积)对应为 18%(图 89-1)。传统上将给药剂量限制在 550mg/m^2(体表面积),因为一旦超过这一剂量,心衰发生率急剧上升。个体间也存在着很大的差异性,有文献报道给药剂量＜100 mg/m^2(体表面积)也可发生心力衰竭,相反,部分患者的耐受剂量可高于1 000mg/m^2(体表面积)。蒽环类抗生素诱发心肌病的危险因素尚存争议,包括有无胸放射疗法、幼龄(0～12 岁)、＞70 岁、原有心脏疾病。年轻女性晚期发生心衰的危险性尤其升高。以较高的药物浓度快速注入体内将导致更严重的心肌毒性作用。与环磷酰胺联合治疗是一项独立危险因素,剂量为 300 mg/m^2(体表面积)时即可产生心肌毒性作用。

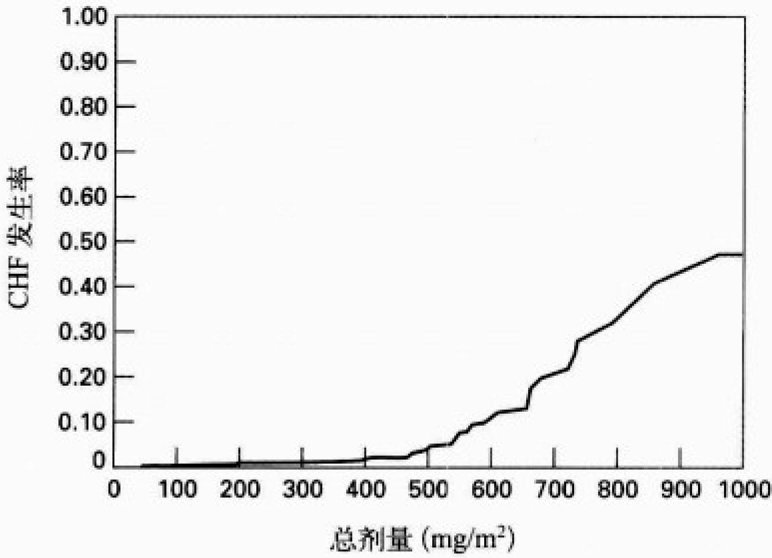


图 89-1　充血性心力衰竭发生率与多柔比星累积量的关系,毒性作用发生在任何剂量,但 550mg/m^2 以上剂量毒性增大

蒽环类抗生素产生心肌毒性作用的机制仍不明确。理论上主要是自由基的损伤作用。一种可能是蒽环类抗生素的苯醌结构在酶催化下发生还原反应,导致脂质过氧化和细胞膜损伤。另一条途径为,蒽环类抗生素-铁复合物形成,经过"氧化还原链",产生氧基团并导致微粒体、线粒体和膜脂质的降解,钙交换也受到了干扰。

蒽环类抗生素治疗结束至临床出现心衰症状的平均时间为 1 个月,但在治疗后 1 年的任何时间均可出现临床症状。患者的症状与其他的心肌病相似(见第 76 章)。

双心室收缩功能障碍和限制性血流动力学状况已有文献描述。临床病程可表现为急性心力衰竭,也可表现为慢性进行性病变。部分患者的收缩期的功能障碍具有可逆性。治疗方法除了限制蒽环类抗生素的剂量或心肌毒性物质外,总体上同扩张型心肌病导致的心衰治疗方法一致(见第 25 章)。

目前已认识到，使用无创方法评估左心室功能可指导蒽环类抗生素的使用剂量并预防心脏毒性作用。临床超声心动图和(或)放射性核素血管造影是应用最普遍的检查方法(见第15、19章)。超声心动图技术的提高使得其使用率也有升高。最常使用的指标是静息左心室射血分数，用来检测早期心脏毒性作用，但由于敏感性较低，其他一些指标也被用于评估(如运动或负荷超声心动图、多普勒速率及收缩间期)。总的来说，这些方法仅用于小范围的研究，尚未被通用的治疗指南普遍认可。成人系列评估准则已制定。左心室射血分数下降超过10%并低于5%则提示需停止治疗。普遍认为左心室射血分数低于30%为蒽环类抗生素治疗的禁忌证。

与无创方法相比，心内膜下心肌活检具有更高特异性。对早期的蒽环类抗生素的心肌毒性作用比较敏感。Billingham 记分，主要是定量分析细胞质改变和心肌损伤的百分比，已被用于评估发生充血性心力衰竭的危险性。因为这一操作具有创伤性，且在采集和分析样品上需具有专门技能，所以临床应用受到限制。另外，还应考虑到组织改变的差异和样品错误的可能。

目前已逐渐认识到，在蒽环类抗生素治疗结束后数年仍可能发生心衰，尤其是在儿童中。有一项研究报道，约23%儿童肿瘤患者经蒽环类抗生素治疗后发生晚期心脏功能异常(经无创评估方法确定为收缩功能下降)。随着时间延长，心功能异常发生率也逐渐升高，一项超过10年的随访发现，治疗后心功能异常发生率为38%。同其他研究一样，这一报道提示亚临床期心肌损伤在治疗结束后数年才会出现临床症状。虽然有不到5%的患者在短期内会出现心衰症状，但收缩功能异常的发展具有隐匿性，因而需要长期的临床随访。然而，关于无论成人或小儿的长期监测，目前没有公认的准则。在无症状的患者，可能需要用血管紧张素转换酶抑制药治疗早期收缩期功能障碍。另外，值得注意的是，治疗后感到劳力性疲劳，但静息射血分数正常的患者，多巴酚丁胺负荷超声心动图已出现异常。这一发现提示心脏储备能力的异常可能导致症状。

临床上预防蒽环类抗生素心脏毒性作用的治疗必须兼顾到抗肿瘤治疗的效果。为减轻药物对成人的心脏毒性作用，可将多柔比星的注射时间延长至48～96h以上，以避免血药浓度高峰产生的毒性作用。与之相反，连续小剂量注射方案对儿童心脏的保护无益。一些抗氧化剂的心脏保护作用尚不确切。右雷佐生，一种金属螯合剂，可减少蒽环类抗生素导致的自由基生成，被推荐用于相对稳定的乳腺癌患者，该类患者的多柔比星治疗剂量超过300mg/m²(体表面积)。研究表明，心脏毒性降低，大多数临床研究表明其抗肿瘤特性并未降低。表柔比星，一种蒽环类抗生素，其心脏毒性作用较弱，然而当累积剂量超过1 000mg/m²(体表面积)时，其心脏毒性作用的发生率仍可达到16%～35%。

2. 其他化疗药物　米托醌蒽，一种蒽二酮(缺乏蒽环类抗生素的糖胺类结构)，可导致心肌病，其心脏毒性与蒽环类抗生素相似。在同等的骨髓中毒剂量下，这种药物的心脏毒性作用较多柔比星弱。当累积剂量＞160mg/m²(体表面积)时，充血性心力衰竭的发生率上升。目前已达成共识，米托醌蒽大剂量使用，尤其是与其他化疗药物联合使用时，迟发性心脏毒性作用的发生率较高。在骨髓移植过程中大剂量使用环磷酰胺易产生急性心脏毒性作用。心脏收缩功能障碍出现症状时，在心电图上表现为QRS波群低电压，停止药物治疗后一般可恢复正常。已有心包渗出报道，出血性心肌炎可导致死亡。尸检资料显示，内皮损伤可导致细胞间隙纤维蛋白沉积和毛细血管微血栓形成。环磷酰胺的毒性可能来源于生物活性代谢物的损伤作用。环磷酰胺的快速代谢反应易于产生心脏毒性。其代谢产物可引起内皮损伤，从而导致肌肉损害。环磷酰胺也可增强蒽环类抗生素的心脏毒性作用。

氟尿嘧啶偶尔可引起心绞痛、心电图改变，但很少引起心肌梗死。大多数不良事件在治疗后第一个周期内出现，并于治疗后自行消失。心律失常和收缩功能障碍亦有发生。要了解氟尿嘧啶的毒性作用机制较为困难，因为氟尿嘧啶常与其他化疗药物联用，或患者可能有系统性疾病，很多患者在接受该药物治疗前即患有冠脉疾病。心脏毒性作用的发生率尚不确定，初步估计波动于1%～8%。已明确有冠脉疾病的患者发生心脏毒性事件的危险性更高。毒性机制尚不明朗，虽然一直

怀疑冠状动脉痉挛，冠脉导管检查普遍未能证明血管过敏与氟尿嘧啶或麦角新碱有关。

安丫啶与Q-T间期延长相关，不到1%的患者可发生恶性室性心律失常，低钾血症可使病情恶化。

紫杉醇在乳腺癌和卵巢癌治疗中的使用率越来越高，其最普遍的心血管副作用为无症状的一过性心动过缓，发生率不到30%，仅有0.1%的患者心动过缓可导致不良后果。紫杉醇可改变蒽环类抗生素的药动学，并增强阿奇霉素的心脏毒性作用。

曲妥珠单抗(重组人抗HER2抗体)是一种较新的抗乳腺癌药物，在标准化疗方案中加入该药可提高抗肿瘤效果。一项回顾性研究报道，曲妥珠单抗与蒽环类抗生素及环孢嘧啶合用时心脏毒性的发生率为27%，与紫杉醇合用时发生率为13%，单独使用时发生率为3%～7%。大部分患者之前接受过蒽环类抗生素的治疗。曲妥珠单抗的病理生理学意义及准确的心脏毒性作用发生率尚不明确，其心脏毒性作用导致的临床症状较蒽环类抗生素更早，大部分患者经标准心衰治疗后症状可改善。

(二)免疫调节剂

生物反应调节剂，白介素-2、干扰素与心血管毒性作用密切相关，仅次于其外周血管舒张作用。白介素-2可引起心动过速、低血压、毛细血管渗出综合征。有报道在开始治疗后不久死亡的患者中发现心肌炎。在白介素-2治疗前需要评估发生心血管毒性的风险，在给药过程中须密切监测。

干扰素可引起室上性快速性心律失常。有文献报道了可逆性心肌病。

(三)抗精神病类药物

精神疾病，尤其是抑郁症，在心血管疾病患者中常见(见第91章)。抑郁症患者，尤其是未经治疗者，其心脏事件的发生率及致死率升高。多种精神疾病药物对心脏传导系统及血管有副作用。这些药物具有潜在的毒性作用，但一些患者即使患有基础心脏疾病仍需使用，所以有必要对这些药物进行充分的了解。过量使用这些药物会导致的严重的心脏症状。

1. 三环类抗抑郁药　三环类抗抑郁药包括三线药(阿米替林、氯米帕明、多塞平、丙米嗪、曲米帕明)和二线胺类药(地昔帕明、去甲替林、普罗替林)，具有严重的潜在性心血管毒性作用，这些作用包括心率增快、直立性低血压、心电图改变，亦有可能导致心室功能退变。这些药物与ⅠA类抗心律失常药物的电生理特性相似。患结构性心脏疾病的患者服用这些药物有致心律失常的潜在风险。

三环类抗抑郁药对心脏的副作用主要由药物的以下几种特性导致。这些药物可抑制去甲肾上腺素和5-羟色胺的摄入，与选择性5-羟色胺重吸收抑制剂(SSRIs)相比毒性作用更强。肾上腺素能过多可导致心动过速。高剂量使用时可出现α受体阻滞，并且在过量摄入时导致血压显著降低。抗胆碱能效应可表现为心动过速、口干、便秘，过量使用时、药物在胃肠道的吸收延迟。典型的ⅠA类抗心律失常复合物可阻滞钠通道、导致心脏传导异常，具有潜在的抑制心室功能的作用。

三环类抗抑郁药最常见的副作用为直立性低血压，常见于年龄较大的患者，在维持药物抗抑郁效果的范围内减少剂量不能使症状明显改善。几乎所有这类药物均可导致直立效应-主要由α_1受体阻滞介导，但较少见于盐酸去甲替林。

最常见的电生理改变包括非特异性ST-T段异常和Q-T间期、P-R间期及QRS间期延长。P-R间期延长是由结节下传导速度减慢导致。患传导疾病、尤其是束支传导阻滞的患者，发生心脏毒性作用的风险升高。三环类抗抑郁药与ⅠA类抗心律失常药具有相似的药物特性，具有潜在的心室异位效应。对抗心律失常药(包括ⅠA类药)的研究提示，心脏结构异常的患者服用这类药物具有发生药物致心律失常的风险。在心肌梗死恢复期，这类药物禁忌使用。严重抑郁症患者使用三环类抗抑郁药是必要的，但在患者心脏疾病加重或Q-T间期延长时，这类药物的使用标准应更加严格。这些内容在第91章中将详细讨论。

有严重收缩功能障碍的患者使用三环类抗抑郁药可能加重左心室功能的损害。然而，在轻度功能损害的患者中未发现左心室射血分数降低。

过量使用三环类抗抑郁药导致的死亡率为2%～3%，基本上都与心脏并发症相关。给药后的初始临床症状及血药浓度不能提示预后。QRS

间期延长对心脏毒性作用有提示意义，但有严重心脏并发症的患者可不出现这一现象。额面QRS轴末端右偏40ms为更加敏感的指标。这一aVR导联末端R波的改变提示心脏毒性作用的敏感性为83%、特异性为63%。

当三环类抗抑郁药过量时应立即给予积极的支持治疗，包括保持气道通畅、洗胃、反复给予药用炭（活性炭）。注射碳酸氢钠使血液碱化可减少药物结合并逆转心脏及中枢神经系统的传导障碍。心脏停搏、低血压、心律失常、酸中毒、QRS间期延长是应用血液碱化的指征。加大容量负荷及使用碳酸氢盐难以纠正的低血压可使用血管升压药，包括去甲肾上腺素、去氧肾上腺素以及多巴胺。不建议使用Ⅰ类抗心律失常药。室性心律失常时首先使用碳酸氢钠。

对三环类抗抑郁药过量的监测时间尚存在争议。急诊室观察到的中毒迹象主要在6h内。如果没有临床及心电图中毒证据、且患者已服用过两剂药用炭，则不一定需要住院检查。氟西汀可增高三环类抗抑郁药的血药浓度，建议对使用氟西汀的患者进行监测。有心脏疾病及其他医疗问题的患者应进行长期观察。

2. *其他抗抑郁药* SSRIs对心脏疾病患者的影响的研究尚不深入。这一药物在抗抑郁治疗中的应用逐渐增多，但发生心脏毒性的病例报道很少。这些药物与直位性低血压及心动过缓无明显相关性，也不会导致心脏功能减低。SSRIs可影响细胞色素P450系统，从而改变多种药物的代谢，包括心血管药物抗心律失常药物、β受体阻滞药、钙通道阻滞药和华法林。

单胺氧化酶抑制药对心脏传导及心肌收缩功能无影响。直立性低血压较常见，尤其在老年患者中。目前最关注的是该药与其他药物及含酪胺物质之间的相互作用可导致高血压危象。锂主要用于治疗双极情感性精神障碍，能够较好地为患心脏疾病者耐受。窦房结自律性降低导致的心动过缓是最常见的并发症。无基础心脏疾病的患者临床发生显著窦房结功能障碍的概率<1%。终止锂治疗，症状可逆转。有基础窦房结疾病或联合使用其他能改变窦房结功能的药物进行治疗可导致窦性心动过缓。锂导致的甲状腺功能减退可能是其促发因素。已安装起搏器的患者允许进行持续的锂治疗。锂治疗与低钾血症导致的心电改变相似。可能出现T波倒置、U波高耸，Q-T间期及P-R间期延长、束支传导阻滞和完全性心脏传导阻滞较罕见。锂过量可能导致严重的心动过缓，须行临时起搏治疗。低阴离子间隙提示出现锂中毒。

3. *精神抑制药* 精神抑制药吩噻嗪的潜在性心脏毒性作用与三环类抗抑郁药相似。这类药物可导致窦性心动过缓、P-R间期及Q-T间期延长和室内传导异常。氯丙嗪和盐酸硫利达嗪是引起尖端扭转性室性心动过速的最常见的吩噻嗪类药物。吩噻嗪、丁酰苯、氟哌啶醇大剂量静脉注射时也发生尖端扭转性室性心动过速。

（四）非心血管药物及毒性抗抑郁药物引起尖端扭转性室性心动过速

如前所述，三环类药、吩噻嗪及其他精神病药物可导致Q-T间期延长及尖端扭转性室性心动过速。多种抗心律失常药物，尤其是Ⅰ类药抗心律失常药与这种潜在的致命性心律失常密切相关。可能导致尖端扭转性室性心动过速的药物列举在表89-2。

抗生素，如红霉素和甲氧苄啶-磺胺甲噁唑很少引起尖端扭转性室性心动过速，但是对特非那定和阿司咪唑的代谢有影响。在流质蛋白饮食和空腹时可引起显著的电化学紊乱，触发Q-T间期延长，导致尖端扭转性室性心动过速。

抗组胺药特非那定、阿司咪唑和西沙比利过量时发生代谢异常可导致Q-T间期延长和尖端扭转性室性心动过速。特非那定、阿司咪唑和西沙比利导致Q-T间期延长的机制在于其影响了HERG传导阻滞和离子通道的电生理活性。该通道对迟发性钾离子流（I_{kr}）的快速整合敏感。这些药物经细胞色素P450 3A代谢。多种药物可抑制这一同工酶，包括抗真菌药（酮康唑、氟康唑、伊曲康唑）、红霉素或克拉霉素、SSRIs、奎宁和葡萄汁。有报道发现将特非那定、阿司咪唑和西沙比利与对细胞色素P450 3A同工酶有抑制作用的药物联合使用时，可能发生心律失常。既往有Q-T间期延长或患严重基础心脏疾病者发生该问题的危险性升高。一些妇女对该类药物的代谢速度较慢，所以女性是发生药物性心律失常的危险因素。

表 89-2　已知的引起尖端扭转性室速的非心脏药物和毒素

影响精神活动的药物	抗组胺药
三环类抗抑郁药	特非那定
四环类抗抑郁药	阿司咪唑
盐酸普罗酚胺	其他
氟哌啶醇	西沙比利
水合氯醛	喷他脒
抗生素	普罗布考
红霉素	砷
甲氧苄啶-磺胺	有机磷酸盐
甲噁唑(复方新诺明)	液体蛋白饮食

(五)药物相关性心脏瓣膜病

与类癌综合征一样，心脏瓣膜病与抗偏头痛药物美西麦角、麦角胺及减肥药右旋芬氟拉明及芬氟拉明的使用相关，在部分病例中发现使用甲磺酸培高利特治疗帕金森病及“腿舞综合征”亦会导致心脏瓣膜病(表 89-3)。

美西麦角诱发瓣膜异常的概率大于麦角胺，在长期使用右旋芬氟拉明及芬氟拉明与芬特明联合使用时，瓣膜异常的发生率更高。

右旋芬氟拉明与芬氟拉明在 1997 年退出市场，据报道，当时有 30%使用者患无症状瓣膜反流。之后的报道提示瓣膜反流的发生率降低，右旋芬氟拉明治疗组为 7%、对照组为 2%～5%。明确的瓣膜异常发生率尚不确定，各报道间的差异由以下因素导致，治疗时间、从开始治疗到进行心脏功能评估的时间及检查手段。轻度主动脉瓣反流最常见，停止治疗后病情可改善。

表 89-3　药物相关的瓣膜病

药物
二甲麦角新碱
麦角胺
右旋芬氟拉明
芬氟拉明
硫丙麦角林
病理学
在正常瓣膜结构上心内膜纤维性增生斑块形成
超声心动图发现
瓣膜增厚和退缩
瓣膜反流

(六)抗偏头痛药物

除了麦角胺和美西麦角，舒马曲坦(sumatriptan)也可用于治疗偏头痛。舒马曲坦是一种选择性的Ⅰ型 5-羟色胺拮抗药，可诱发冠脉痉挛。舒马曲坦不宜与麦角胺类药在 24h 内同时服用，因为发生长时间血管收缩的危险性升高。

麦角胺、美西麦角及舒马曲坦在冠心病的患者中禁忌使用，因为这些药物可产生血管收缩效应、诱发心绞痛。

(七)氯喹

抗疟药氯喹广泛用于治疗血管及皮肤胶原异常。长期或大剂量使用该药物的副作用为不可逆性肾损害，也可能出现骨骼肌疾病，心肌病更少见。其心脏并发症的共同特点为限制性心肌病。在电子显微镜下观察尸检的心肌标本，可发现弧线形和髓细胞样小体。在骨骼肌标本中也有相同发现。心电图可表现为 T 波改变和传导异常。急性氯喹中毒可表现为低血压、心动过缓、QRS 间期延长，这些病变常为致命性的。

(八)促蛋白合成类固醇

雄激素在运动员及健美运动员中的违法使用已成为重要问题。有数据表明在美国有 30 万人在近期使用过雄激素，10 万人曾经使用。促蛋白合成类固醇包括睾酮、司坦唑、南诺龙，这些药物一般以高剂量联合使用，间歇期为数月至数周。剂量通常超过治疗剂量的 100 倍。动物实验数据显示，这些药物可导致脂质异常、左心室肥大、血容量增多、高血压。与人体毒性相关的数据有限，但与对动物的毒性相似。司坦唑和南诺龙可使高密度脂蛋白降低 50%、低密度脂蛋白升高 30%。有文献分别报道服用该类药物的青年男性(<35 岁)发生严重冠状动脉粥样硬化、心肌梗死或卒中。因为这些药物的使用是秘密的，所以药物滥用确切的临床意义尚不知道。

(九)可卡因

可卡因是较普遍的滥用药物，具有潜在的致死性心脏毒性作用。现已证实，在美国有超过 3 000万人至少使用过一次可卡因，有 500 万人经常使用。可卡因可吞服、经鼻吸入、经口吸入、静脉注射。心脏毒性作用有多种表现，从猝死至慢性心肌病。表 89-4 总结了不当使用可卡因导致的心血管疾病。可卡因与其他药物如乙醇或烟草

同时使用，可产生协同副作用。对个体心血管反应的敏感性进行评估较困难，因为无量-效关系，个体对可卡因的反应也存在高度变异性。

可卡因具有全身性拟交感活性作用和局部麻醉作用。可卡因阻断节前交感神经末端对去甲肾上腺素及多巴胺的再摄入，从而激活中心及外周交感神经。这一儿茶酚胺效应可迅速导致心动过速、高血压、心肌收缩力增强及血管收缩。可卡因的局部麻醉作用通过阻滞钠的快通道实现，可使心肌组织传导减慢，从而导致电生理异常，包括P-R、QRS及Q-T间期延长，与Ⅰ类抗心律失常药物的心脏毒性作用相似。这些效应使折返性室性心律失常的易发性增加。

表 89-4　可卡因的心血管并发症

猝死	室颤
急性心肌梗死	Q-T间期延长
非心肌梗死性胸痛	早期复极(ST段改变)
加速性的冠状动脉粥样硬化	急性可逆性心肌炎
冠脉血管的内膜增生	扩张型心肌病
心电图异常	急性严重高血压
窦性心动过速	主动脉夹层
室性期前收缩	心包积液
室性心动过速	卒中
尖端扭转性室性心动过速	蛛网膜下腔出血
	心内膜炎

可卡因能增加血栓形成的风险。血小板聚集增强和内皮功能的改变可能导致无冠状动脉粥样硬化患者的冠脉血栓形成。长期使用可卡因与早期冠状动脉粥样硬化形成相关。可卡因可间接导致正常及病变冠状动脉节段性收缩，但病变血管的收缩更为明显。饮酒、抽烟可增加血管痉挛的发生率。有病例报道，使用可卡因而发生心肌梗死的患者中有近1/3者冠脉正常。心脏毒性效应包括早期冠状动脉粥样硬化、冠状动脉痉挛、血栓形成的风险增加、心肌氧耗增加、药物相关性心律失常等使得这一药物对各年龄的使用者均具有潜在的致死作用。

可卡因具有直接或间接的心肌毒性作用。动物实验提示其直接负性肌力作用可能与其局部麻醉的特性相关。长期使用可卡因的患者心肌组织中可出现心肌收缩带、心肌纤维结构破坏、组织间隙水肿、线粒体肿胀，单核细胞浸润也有报道。心肌改变与嗜铬细胞瘤时儿茶酚胺过量导致的改变相似。已报道的临床病例有一过性心肌病、急性心肌炎及持续性扩张型心肌病。

胸痛是可卡因使用者就诊最常见的原因。每年有超过64 000名患者进行可卡因相关性胸痛的评估，其中一半以上需住院治疗。对可卡因相关性胸痛进行评估较为困难，前瞻性研究表明，约有6%因可卡因相关的胸痛而看急诊的患者有心肌梗死。这些患者一般年纪较轻，除吸烟外没有其他发生冠状动脉疾病的危险因素。胸痛的时间和性质与最终经酶谱证实的心肌梗死不易鉴别。许多年轻患者有早期复极时会出现$V_1 \sim V_3$导联ST-T段抬高，这一正常改变易与急性心肌梗死混淆。在心肌梗死患者中，也可发现心电图正常或呈非特异性改变者。因为排除心肌梗死较为困难，所以常需连续12h对患者进行心肌酶谱监测直至排除心肌梗死。

在对其心脏及神经系统毒性充分认识的基础上，可卡因致心肌缺血的治疗策略逐步发展。目前尚无随机的前瞻性治疗研究。表现为焦躁、心动过速或高血压的患者使用苯二氮䓬类药物可缓解症状。硝酸甘油可逆转可卡因诱发的冠状动脉收缩。阿司匹林可预防血栓形成。对上述措施无效的患者可使用α肾上腺素能拮抗药或钙通道阻滞药维拉帕米。β肾上腺素能拮抗药可导致冠状

动脉收缩性增加及α受体介导的高血压危象，故应避免使用。联合使用α及β阻滞药拉贝洛尔已用于治疗快速性心律失常，但不宜用于心肌缺血者。然而，有观点认为β阻滞药可阻断肾上腺素能效应从而导致血栓形成及血管痉挛，所以对β阻滞的治疗效果正在进行临床再评估。

对已确诊的心肌梗死患者进行溶栓治疗是很有效的；然而，有40%以上的患者未达到诊断心肌梗死的心电图而需溶栓治疗的标准。青年人的早期复极现象较为常见，使得诊断更加困难，尤其是没有以往的心电图可提供参考时。溶栓治疗可使平时高血压控制不良的患者发生出血性脑卒中的风险增加。所以，急诊行冠脉造影检查对于明确有无冠脉阻塞及制定直接治疗方案如血管成形术或血栓溶解是非常必要的（见第56章）。

摄入苯二氮䓬类对于室上性或室性心动过速的治疗有一定帮助，心律失常可由酸中毒或电解质紊乱诱发。静脉注射碳酸氢钠和镁剂对控制心律失常有益。利多卡因应谨慎使用，因为近期使用可卡因者可能发生阵挛发作阈值的降低和潜在的药物性心律失常。

有可卡因相关性胸痛而无心肌梗死的患者，一年预后较好，尤其是停止使用可卡因后。不建议常规使用急诊诊断性的心脏检查。不幸的是，有超过60%的患者在出现可卡因相关性胸痛后再次服用可卡因。

（十）去氧麻黄碱

去氧麻黄碱的生物效应与可卡因相似，但较少发生血管收缩。心血管毒性作用常见，包括心动过速、高血压、心律失常。胸痛和心肌梗死较可卡因少见。长期使用该药可导致儿茶酚胺介导的扩张型心肌病。

（十一）乙醇

见第76章。

二、电　损　伤

（一）环境事故

在家庭中可能发生意外触电，尤其是年幼的孩子。工作相关性电损伤在建筑工及电工中常见，也可见于任何使用电设备包括保健装置。在美国，每年有近1 200人死于家用电损伤。有2～3倍的人发生严重伤害，包括烧伤及神经并发症。在美国，每年至少有100人死于闪电。在已报道的案例中，死亡率达30%。闪电伤害主要发生在5～9月傍晚数小时中，受害者多为从事室外娱乐活动的年轻人。电击死亡多发生于即刻发生的心律失常，也可能因为内脏损伤后继发的心脏并发症。

（二）病理生理学

电损伤导致的整体身体损害程度主要决定于传送的电流量、组织绝缘性及接触时间。特定组织及器官的损伤在一定程度上由电流途径决定。电损伤分级为高电压（>1 000V）和低电压（<1 000V）。高压电线和家用电流（120V或220V）为交流电（AC），可因受害者发生强制性肌肉收缩和行动能力丧失而致使接触时间延长。即使使用家用电压，家用电流的频率（50～60Hz/s）也可导致室颤发生的风险增加。家用直流电的电源通常为低电压（3～24V），包括电池、转换器、轻便产能器，很少引起损伤。闪电是一种持续时间短暂、电压极高的直流电。

高压交流电导致的热损伤性组织坏死更加严重。这些烧伤通常为内在的，与碾压性损伤相似。神经及血管组织几乎不具备绝缘性，所以心脏和神经血管束可作为电流经胸廓的传导通路。上肢-上肢途径发生心脏损伤的危险性大大升高，其次是上肢-下肢途径，这一途径的损伤程度取决于电流传入及传出的位置。下肢-下肢途径电位较大，影响心脏的概率较小。

（三）心血管效应

电损伤造成的心脏伤害可由挫伤或心肌坏死导致，也可能部分与儿茶酚胺大量释放相关，心肌损伤的症状或体征可不典型。闪电击伤由短暂的高压直流电导致。心搏停止或室颤可导致猝死。猝死也可由中枢神经系统损伤造成的呼吸停止导致。雷击可分为直接击中，间接击中，或从地面击中。直接击中可导致继发于能量消失的器官机械性损伤。直接击中胸部常常导致严重的不可逆的全心功能障碍或局部心肌挫伤。心电图改变包括Q-T间期延长、ST-T异常，这些改变可由心脏或神经损伤导致。已发现直接电击损伤时出现ST段抬高。还发现传导异常，包括右束支传导阻滞和完全房室传导阻滞。直接电击还可导致心包渗出。普遍观察到肌酸肌酶（CK-MB）水平升高。

间接击中，即在受击前有树木或其他物体先受击，只有不到 2/3 的患者出现肌酸激酶升高。除非直接被击物与受害者间的距离较短，一般不会造成严重心肌损伤。地面击中一般不会出现明显的心脏损伤，仅会出现一些非特异性 ST-T 异常。

家用交流电击中可导致心肌坏死和传导异常，心电图表现与心肌梗死相似，但其改变主要由心肌损伤导致，而不是冠状动脉血栓形成。家用电压(120V 或 220V)可导致猝死，尤其是通过上肢-上肢途径，或受害者被击中部位的皮肤湿、绝缘性差时。严重的心肌损伤少见。

患者脱离电流后应立即对心脏停搏者进行治疗，复苏应努力维持一段时间。当有多人遭受电击时，应首先关注那些"显然死亡"者。因为这些个体的复苏成功率较临床心搏停止者更高。应该注意，遭受电击后仍有生命体征的患者即使没有立即接受治疗，通常也能存活。

经高压电击损伤的患者需要住院治疗。通常须注意其神经系统并发症及内外烧灼伤，通常不需心电监护。起初心电图为正常者提示预后良好，所以一些临床工作者对是否需要进行 24h 心电监测提出质疑。电流经上肢-上肢或上肢-下肢途径造成损伤的患者，入院后发生心律失常的危险性增高，对这类患者需要提高警惕。被低于 240V 低电压击中的成人和儿童发生心脏损伤的概率低，大多数人不需要进行进一步的监测。

(四)电休克治疗

电休克疗法已用于治疗多种精神疾病，包括对药物抵抗的抑郁症、有加重趋势的具严重自杀倾向急性躁狂者，对有继发心脏问题的药物副作用不能耐受的抑郁症。电休克是使用安眠药和肌松药使患者处于短时间麻醉的情况下，对其单侧或双侧大脑进行短暂的电刺激。电休克对中枢神经系统产生短暂、尖锐的刺激。这种刺激和用于缓解治疗反应的药物可能导致心血管并发症。

电休克治疗初始可刺激迷走神经，导致心动过缓、低血压，心搏停止比较少见。随后出现交感神经兴奋，肾上腺素水平升高 15 倍、去甲肾上腺素水平升高 3 倍，从而导致心动过速、高血压。有近 10%确诊或疑似心血管疾病患者出现一过性房性或室性心动过速。一过性心电图改变包括 ST-T 改变、QRS 改变、Q-T 间期延长、T 波高尖。

电休克治疗的死亡率不到 0.03%、并发症发生率不到 0.3%。有严重心脏疾病的患者也可能承受风险、成功地进行电休克治疗。在电休克治疗前须纠正电解质异常并控制系统高血压。伴有肺部疾病的患者须特别评估其治疗风险，因为缺氧及呼吸性酸中毒可能加重心脏事件。电休克治疗后可静脉注射肾上腺素能阻滞药拉贝洛尔或艾司洛尔控制高血压和心动过速。其他抗高血压药物如可乐定或钙通道阻滞药也可使用。持续性室性心律失常可使用利多卡因，但不建议反复使用。装有心脏起搏器的患者可安全进行电休克治疗。目前使用的心脏起搏器不会受到此次电休克治疗电流的干扰。尽管对这些新的装置没有系统的研究、电休克期间 50～100W 抵达头皮的电流应该不足以引起现用起搏器的重新编制。

(五)碎石术

体外冲击波碎石术用于治疗肾结石、胆结石，具有潜在的致心律失常作用。心律失常与冲击波带来的电刺激有关，也可由与操作步骤相关的迷走神经紧张导致。有心脏疾病的患者建议其在治疗时使用心电监测。尽管有报道使用新设备进行非门控碎石术在大多数患者中都是安全的，但在高危患者中使用心电 QRS 门控冲击波仍然是必要的。

三、毒　　物

补充和替代药物：

现在有很多患者使用补充和替代疗法，包括草药、针刺疗法、入静疗法(见第 108 章)。大多数医生并未意识到他们的患者正联合传统医学疗法使用这些治疗。很少有医生对植物性药材潜在的副作用及与其他药物的相互作用有所了解。另外，这些药物常被用作食物的补充，所以不易对其有效性和安全性进行强制管理。所以这些药物的质量及纯度得不到保证。常用的替代疗法及其使用目的、可能的副作用、潜在的药物相互作用列举在表 89-5(也可见于第 108 章)。

目前对麻黄属(lphedra)——一种食物补充品，用于减肥和提高运动成绩——的安全性的关注程度逐渐提高。麻黄属和麻黄碱-生物碱所包含的成分与心悸、脑血管意外、心肌梗死和死亡相关。

国立心肺、血液研究机构及全国替代和补充治疗中心致力于对植物性药材、螯合治疗、入静疗法和针刺疗法进行科学的评估。使用乙二胺四乙酸与钙螯合被认为有利于患血管疾病者，然而，没有临床试验能证明这一点。同样，快生型分枝杆菌分泌性铁载体，一种螯合剂，可阻止平滑肌细胞的生长，可能对心血管疾病和血管成形术后再狭窄有着潜在的作用。针刺疗法能降低血压，但其持续的抗高血压作用尚待证明。入静疗法可降压并降低应激相关的激素如可的松的水平。入静疗法和针刺疗法的副作用较少见。

1. *草药-药物疗法的相互作用* St. John 麦芽汁被普遍用于治疗轻度抑郁症。金丝桃素和贯叶金丝桃素是 St. John 麦芽汁的两种主要成分，发挥着抗抑郁作用。贯叶金丝桃素可作为细胞色素 P450 CYP3A4 的诱导剂，从而降低通过该途径代谢的药物在血清中的浓度。St. John 麦芽汁已经证明可降低血浆中环孢素、蛋白酶抑制药如茚地那韦的水平，并可降低口服避孕药的效果。St. John 麦芽汁也可降低华法林的效果。其他可通过细胞色素 P450 系统相互作用而干扰药物代谢的草药包括乳剂大蓟（利肝隆）、人参、大蒜、丹参和甘草精。其特异性相互作用列举在表 89-5。

表 89-5 常用植物药品的心血管作用或效应

药物	通常用途	报道的/可能有的副作用	报道的/可能有的药物间的相互作用
乌头碱	高血压，神经系统疾病	室性心律失常，死亡	
颠茄	焦虑，肌肉痉挛	抗胆碱能类效应，中枢抑制	三环类抗抑郁药，奎尼丁，金刚烷胺
白桦叶	水肿	电解质异常	利尿药
辣椒素	间隙性跛行，肌痛，神经病变	高血压，面红，头痛	
泛癸利酮（辅酶 Q_{10}）	心衰，高血压，冠心病，心律失常	肝功能异常	
丹参	心绞痛，血液循环差	血小板聚集降低，低血压，正性肌力作用，负性频率作用	抗凝药，血管活性作用药品
小白菊	偏头痛	前列腺素抑制及口腔溃疡	
大蒜	高脂血症，高血压	降低血小板聚集及血栓素，增加纤溶活性，低血糖	抗凝药，降血糖药
生姜	恶心，补充能量	延长凝血时间，抗血小板作用	抗凝药
人参	恶心，补充能量	高血压，心悸	洋地黄类作用，利尿药抵抗
银杏内酯	助记忆，改善血液循环，血管疾病	抗血小板，头痛，胃肠道作用	抗凝药
瓜拉拿提取液	补充能量	咖啡因含量高，高血压，降低血小板聚集	激活药，茶碱类
葡萄籽萃取物	高脂血症，冠心病	抗氧化剂，胃肠道作用	
山楂	心衰，心绞痛，心律失常	低血压，心动过缓，正性肌力	洋地黄类作用，扩血管作用
七叶树	水肿，静脉功能不全	心悸，肾脏、肝及胃肠道作用，类狼疮样作用，死亡	

（续　表）

药物	通常用途	报道的/可能有的副作用	报道的/可能有的药物间的相互作用
印度蛇根草	高血压，焦虑	生成利舍平，抑郁症，乏力	血管活性作用，洋地黄，巴比妥，左旋多巴
麻黄	体重降低，刺激，哮喘	高血压，心悸，卒中，心肌梗死，死亡	激活药，受体激动药，三氟氯溴单胺氧化酶抑制药类
益母草	心脏，甲状腺	强心苷类及生物碱类作用	洋地黄
荨麻	前列腺	肝炎，含糖苷类物质	洋地黄
车前草	多种	含毛花洋地黄	地高辛中毒
锯棕榈	前列腺	水肿	
绵枣	水肿，心脏，肾脏	利尿，电解质异常，心强心苷类作用，心律失常	利尿药，洋地黄，奎尼丁，糖皮质激素，钙剂
粉防己	高血压	钙通道阻断作用，降低醛固酮，肾毒性	潜在的钙拮抗药作用
St. John 麦芽汁	忧虑症	5-羟色胺综合征	5-羟色胺重吸收抑制药，环孢素，他克莫司，地高辛
熊果提取物	水肿，助消化	利尿作用，电解质异常	利尿药
缬草	助睡眠，心绞痛	胃肠道作用，肝功能异常	
维生素 E	增补剂	出血	抗凝药，环孢素
白柳提取物	关节炎	含水杨苷类作用	抗凝药
育亨宾碱	阳萎	高血压，低血压，心动过速	血管活性作用

2. 对心血管疾病可能具有的益处　尽管已证明替代疗法并无益处，且具有潜在的害处，但许多人仍使用其治疗心血管疾病。常用于心血管疾病的替代治疗药物包括抗氧化药、L-精氨酸、鱼油、泛癸利酮和大豆蛋白。抗氧化药理论上有益于心血管疾病患者，然而抗氧化补充物如维生素E的效果尚待证明。同样，泛癸利酮对充血性心力衰竭患者的预后和症状缓解未表现出明显的影响。大豆蛋白有助于降低胆固醇，最新的推荐剂量为25g/d。现有的文献不支持常规使用食物添加剂治疗心血管疾病。

四、动物毒液和毒素

蛇咬导致死亡的现象在美国罕见，但在全球每年有超过 40 000 人死于蛇咬伤。这些事件主要发生在亚洲、南美洲和非洲。在印度、东南亚、墨西哥、以色列和美国西南部，蝎蜇是较为普遍的问题。蛇毒素、蝎毒素、节肢动物的蜇刺和海生动物的毒素对心血管的影响列举见表 89-6。

表 89-6 爬行类动物、节肢类动物和水产生物毒的心血管效应

毒物	心血管效应
蛇类和蝎子类	
眼镜蛇毒	低剂量增加心肌收缩，高剂量抑制心肌收缩
响尾蛇毒	抑制心肌收缩
眼镜蛇、树眼镜蛇、银环蛇、太攀蛇	神经-肌肉毒性，肺动脉高压
蝎子刺-钳蝎毒液	心动过速，高血压，心律失常，大量儿茶酚胺释放引起的心肌抑制，心肌炎，充血性心衰，心脏骤停
节肢类	
蜜峰，大黄蜂，黄蜂	变态反应
蜜蜂毒液	直接心肌作用，缺血
黑寡妇(红寡妇蜘蛛)	心脏毒性少见，高血压，也可以有心动过速
海洋生物	
黄貂鱼毒液	磷酸二酯酶可以导致心律失常
海参	海参素有强心苷类毒性作用
河豚鱼	河豚毒素可以导致心动过缓和末梢血管衰竭
狮子鱼	负性肌力和变时效应

五、卤代烃

卤代烃用于灭火机、溶剂、制冷剂、杀虫剂和塑料制品。急剧的暴露于大量该种化合物下可发生心律失常和猝死。直接的心脏作用为心肌收缩抑制和对儿茶酚胺导致的心律失常效应的敏感性增高。间接的心脏毒性作用由缺氧及中枢神经系统的毒性损害导致。

六、有机磷酸酯

有机磷酸酯在商业上用于生产农药，是强有效的乙酰胆碱酯酶抑制药，这一抑制作用可导致副交感神经过度兴奋。致命性的摄入大量有机磷酸酯是自杀的主要手段。摄入有机磷酸酯的症状和体征包括呼吸抑制、支气管痉挛、腺体分泌、肺水肿。死亡原因大多数为呼吸衰竭。心脏毒性主要与Q-T间期延长相关。另外还发现TDP、房室传导阻滞和ST-T异常。有报道发现心律失常在服有机磷酸酯15d后仍有发生。除了胆碱能神经活动亢进，也推测其有直接心肌毒性作用。治疗上包括持续给予足量的阿托品直至皮肤黏膜干燥及心率增快至100次/分。重度过量的患者也可用双复磷治疗。

七、一氧化碳

一氧化碳的毒性作用与组织缺氧相关。一氧化碳与血红蛋白的结合力较氧更高，阻碍了组织与血液的氧交换。暴露于一氧化碳可使心绞痛恶化，增加心肌梗死的发生率。一氧化碳中毒可出现心电图异常，包括窦性心动过速、房颤、房室传导阻滞、ST-T异常。心肌酶谱也可能升高。严重的一氧化碳中毒可导致心肌坏死和心肌炎。然而，尚无证据表明，短暂的心脏毒性作用与长期后遗症有相关性。

八、放射线

纵隔放疗——常用于治疗霍奇金病、肺癌、乳腺癌和精原细胞瘤——可导致急性或迟发性心脏后遗症。在1960年之前，心脏被认为对临床放射线有抵抗能力。现已明确，放射线可导致急性或慢性心包炎、冠状动脉疾病、心室收缩和舒张功能失调、传导缺陷和瓣膜功能异常。现在很多肿瘤患者的生存期延长，也因此更容易发生纵隔治疗的晚期并发症(表89-7)。促使放射线引起心脏疾病的危险因素包括：总辐射量>35Gy，单次高辐射量>2.0Gy/d，心脏受辐射体积，年龄幼小，长时间照射，纵隔肿瘤，传统心血管病危险因素和同时服用蒽环类抗生素药物。

表 89-7　放射诱发的心脏疾病

心包的	**冠心病**
急性心包炎	**传导异常**
慢性心包炎	房室传导阻滞
缩窄性心包炎	右束支传导阻滞
心肌的	左束支传导阻滞
限制型心肌病	**瓣膜病**
扩张型心肌病	

(一)心包疾病

放疗可导致急性心包炎、缩窄性心包炎、渗出性缩窄性心包炎。使用老式仪器治疗可使40%患者最终发生心包炎，使用新式仪器时(总剂量＜30Gy，隆突下阻滞及每日分段体积＜2Gy)发病率接近2.5%。心包炎可在放疗后4～12个月出现明显症状。也可出现急性心包炎、无症状心包渗出及心脏压塞。导致心包炎的其他病因也应该考虑到，尤其是恶性肿瘤心包转移。在治疗与心脏邻近的纵隔肿瘤过程中出现的心包炎，常继发于肿瘤的作用，而与晚期心包并发症无关。

放疗能导致渗出性心包炎，继发心包纤维化。这一改变由成纤维细胞增殖和胶原沉积导致。尽管大多数渗出性心包炎的患者可自行好转，但仍有不到20%的患者在接受放疗后5～10年发展成为慢性缩窄性心包炎。

对急性心包炎的治疗以缓解症状为基础，包括退热、抗炎治疗，必要时使用心包穿刺术。缩窄性心包炎的患者手术治疗高达40%。广泛的纵隔及心包纤维化使得手术治疗比较困难。放射线导致的心包缩窄常与冠状动脉疾病、瓣膜性心脏病和(或)心肌功能失调相关。心包切除术的适应证应严格掌握。

(二)心肌功能障碍

放射线可导致弥散性间质纤维化，更易于导致舒张功能障碍。收缩功能障碍较为少见，常与之前的蒽环类抗生素治疗相关。无症状患者通常有局灶性或弥散性心肌纤维化。微循环障碍导致的心肌缺血也可诱发心肌细胞坏死和纤维化。

(三)冠状动脉疾病

早发的冠心病可能是由于以前有过放疗所引起。放疗诱发的冠脉病变常涉及冠脉开口和左主干。在显微镜下可观察到病变部位内膜增殖和纤维化。在一项研究中显示，因放疗相关心脏瓣膜疾病行手术治疗的患者中有23%合并左主干病变。纵隔和心包纤维化使手术进行血运重建更加困难。左内乳动脉-常用作移植动脉-常包括在放疗范围内。目前尚不明确内乳动脉在放疗相关冠脉疾病中的远期情况，但是已有文献报道其早期闭塞。建议对所有接受胸部放疗的患者进行除年龄外的心血管危险因素的常规评估。建议每年检查血脂水平、高敏感C反应蛋白和甲状腺功能。采取措施纠正危险因素很重要，包括戒烟、控制血压、体重和治疗糖尿病。存在严重的冠脉狭窄而无心绞痛和胸痛症状的高危患者，应进行运动心电图或负荷心肌显像检查。

(四)传导异常和心律失常

放疗可能导致窦房结及结下传导路径纤维化从而引起各水平的房室传导阻滞。右束支传导阻滞较左束支更常见。也有文献报道放疗可导致病态窦房结综合征。也可发生持续性心动过速，与失神经性心脏疾病相似，可能与自主神经系统功能失调有关。放疗相关传导异常与以下因素相关，包括放疗总剂量(＞40Gy)、治疗延长时间(10年或更久)、间歇性心电图异常(束支传导阻滞)和已发生的心包炎。

(五)瓣膜疾病

继发于放疗且有显著临床症状的瓣膜性心脏病较少见，当出现症状时常累及主动脉瓣和二尖瓣。瓣膜疾病常与心包疾病同时存在。在尸体解



剖中可见瓣膜纤维性增厚，常导致无症状主动脉瓣、二尖瓣反流。狭窄性损害少见。超声心动图研究显示了主动脉瓣-二尖瓣窗帘状连接部特征性增厚和纤维样变，可与风湿性瓣膜疾病相区别。对有症状的反流性瓣膜病进行瓣膜置换手术是否成功取决于有无并发的缩窄性心包炎。在围手术期间常需使用起搏器替代治疗传导异常。

参考文献(略)

见本书所附光盘



第 90 章　心血管药物有害的相互作用和并发症

William H. Frishman/Lionel H. Opie/Domenic A. Sica

（沈学东　孙静平　译）

一、β-肾上腺能阻滞药 / 2051
二、硝酸盐制剂 / 2053
三、钙拮抗药 / 2055
　(一)维拉帕米和β阻滞药 / 2055
　(二)维拉帕米和地高辛 / 2055
　(三)维拉帕米和哌唑嗪 / 2055
　(四)维拉帕米和奎尼丁 / 2055
　(五)维拉帕米和磷酸丙吡胺 / 2056
　(六)维拉帕米和茶碱 / 2056
　(七)维拉帕米和蛋白酶抑制药 / 2056
　(八)硝苯地平 / 2056
　(九)地尔硫草 / 2056
四、抗心律失常药 / 2056
　(一)奎尼丁 / 2056
　(二)普鲁卡因胺 / 2059
　(三)磷酸丙吡胺 / 2059
　(四)利多卡因/氨酰甲苯胺 / 2059
　(五)多非利特和伊布利特 / 2059
　(六)盐酸美西律 / 2059
　(七)氟卡尼 / 2059
　(八)盐酸普罗帕酮 / 2059
　(九)胺碘酮 / 2060
　(十)索他洛尔 / 2060
　(十一)腺苷 / 2060
五、正性肌力药 / 2060
六、拟交感神经药 / 2062
　(一)多巴胺 / 2062
　(二)多巴酚丁胺 / 2062
七、磷酸二酯酶抑制药 / 2062
八、利尿药 / 2062
　(一)襻利尿药 / 2063
　(二)噻嗪类利尿药 / 2063
　(三)螺内酯和其他保钾利尿药 / 2063
九、血管扩张药 / 2064
　(一)硝普盐制剂和肼屈嗪 / 2065
　(二)哌唑嗪、甲磺酸多沙唑嗪和特拉唑嗪 / 2065
十、血管紧张素转换酶抑制药 / 2065
十一、血管紧张素Ⅱ受体阻滞药 / 2066
十二、抗血栓和溶栓药 / 2066
　(一)阿司匹林 / 2067
　(二)磺吡酮 / 2067
　(三)双嘧达莫 / 2067
　(四)噻氯匹定 / 2067
　(五)华法林 / 2067
　(六)肝素 / 2068
　(七)组织型纤维蛋白溶解酶原激活药 / 2068
十三、降脂药 / 2068
　(一)与华法林的相互作用 / 2068
　(二)其他相互作用 / 2069
十四、降压药 / 2069
十五、草药 / 2070

药物相互作用产生的毒性一直是患者死亡的原因之一，而且这些相互作用经常使药物失去独特的效果。最新的技术使有关细胞色素 P450 同工酶系统在心血管药物(cardio vascular,CVR)代谢方面的信息有了爆炸性的增加。除各种药物造成对同工酶的抑制和诱导以外，微粒体药物的代谢还受到遗传多样性、年龄、营养、性别肝脏疾病的影响。P-糖蛋白，作为许多药物细胞间传送的媒介，也在临床有意义的药物间相互作用中扮演了重要角色。

如今，对有关心血管药物代谢相互作用的知识是基于我们对药物药理学特性的理解。争论的焦点可以在药动学，即一种药物干扰另一种药物的代谢，也可以在药效学，即一种药物的血流动力学特性加上或减去另一种药物的血流动力学特性(图 90-1)。具有代表性的范例是西咪替丁(cimetidine)治疗会降低利多卡因(lidocaine)在肝脏代谢的速率，增加利多卡因中毒的危险。根据药效学的观点，在治疗严重心绞痛时，硝苯地平(nifedipine)使 β-肾上腺能阻滞药的作用增加，有时会产生血压过低的副作用。本章将讨论心血管药物主要分类的药物间相互作用，根据已有的秩序排列如下。

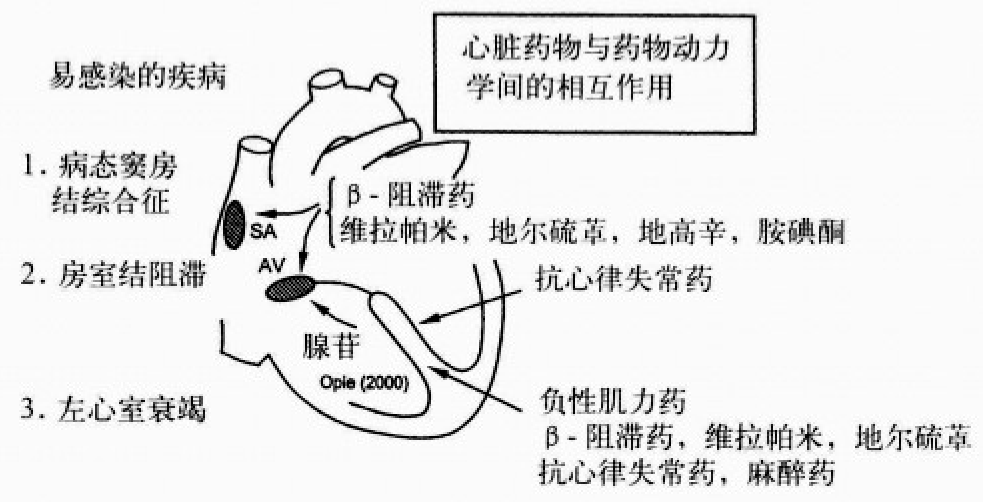


图 90-1　在窦房结、房室结、传导系统和心肌水平心脏药物的药效学相互作用

(图的版权属于：LH Opie，2000)

一、β-肾上腺能阻滞药

β-肾上腺能阻滞药(Beta-Adrenergic-Blocking Drugs)与其他药物间的严重相互作用较少(表 90-1)。具有代表性的药动学相互作用是西咪替丁，它可以降低卡维地洛(carvedilol)，普萘洛尔(propranolol)，拉贝洛尔(labetalol)和美托洛尔(metoprolol)等药物在肝脏被细胞色素氧化酶系统的代谢(图 90-2)，因而升高它们的血液浓度。然而，西咪替丁与 β-肾上腺能阻滞药，如阿替洛尔(atenolol)、索他洛尔(sotalol)和心得乐(nadolol)无相互作用，因为它们不在肝脏代谢。但是，当维拉帕米(verapamil)通过肝脏的相互作用提升美托洛尔(metoprolol)的血液浓度时，可以出现另一种药动学相互作用。可以推测，其他在肝脏代谢的 β-肾上腺能阻滞药可以存在同样的相互作用。

目前，在心肌梗死急性期，β-肾上腺能阻滞药的使用增多，β-肾上腺能阻滞药有抑制肝脏血流，降低利多卡因在肝脏中的灭活，而增加利多卡因的血浓度和中毒的危险。β-肾上腺能阻滞药在药效学的范例见于非甾体类抗炎药(NSAID)，包括吲哚美辛(indomethacin)，它可减少 β-阻滞药的抗高血压效果，可能与降低血管扩张药前列腺素的形成有关。

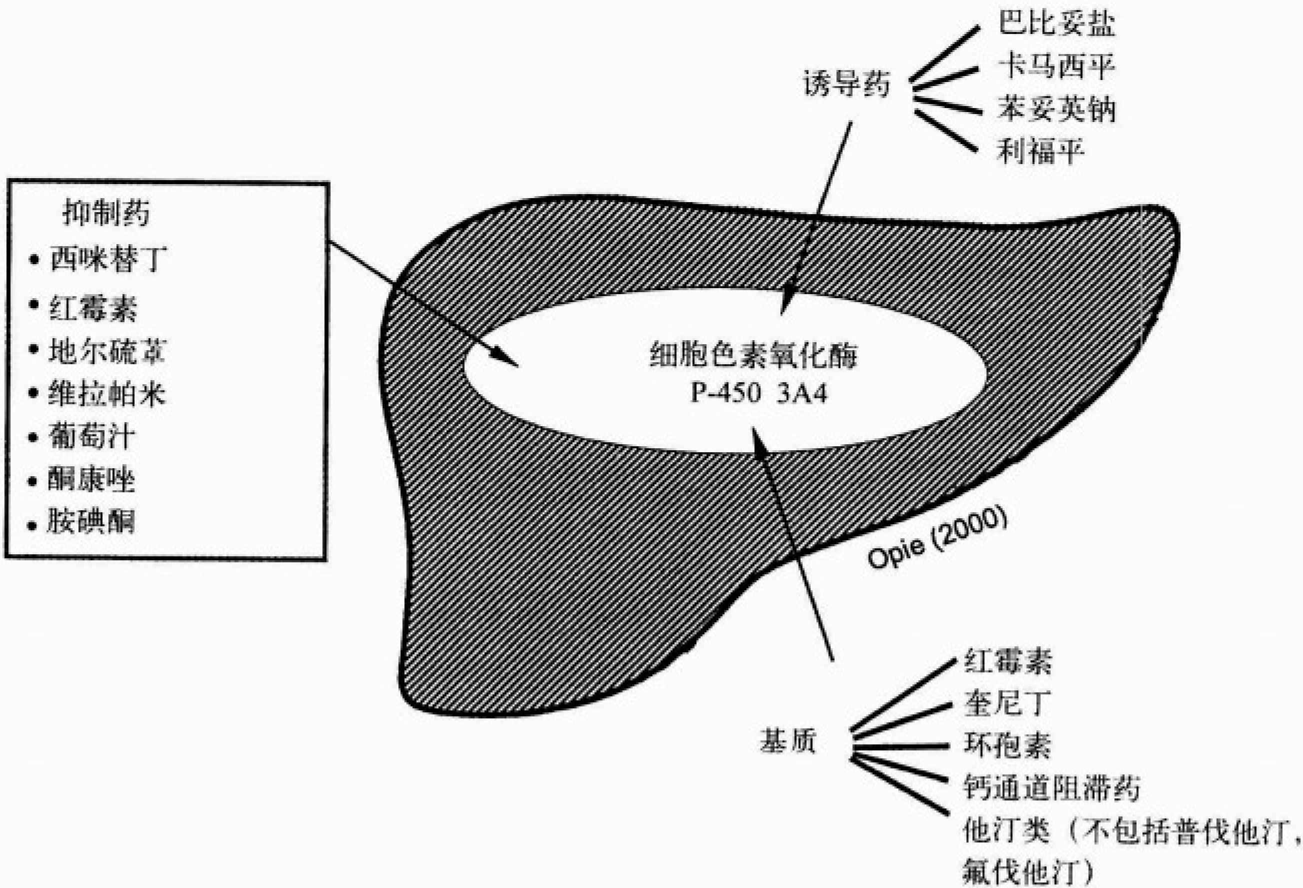


图 90-2　在细胞色素氧化酶 P450 水平潜在的肝脏药动学相互作用和由于改变肝血流引起的潜在药效学相互作用

（图的版权属于：LH Opie，2000）

表 90-1　β-肾上腺能阻滞药的药物相互作用

心脏药物	相互作用药	机制	结果	预防
		血流动力学相互作用		
所有 β-阻滞药	钙拮抗药，特别是硝苯地平	低血压	具有引起心肌缺血的危险	控制血压，调节剂量
	维拉帕米，或地尔硫䓬	负性肌力作用	具有引起心力衰竭的危险	核查心功能，调节剂量
	普罗帕酮		致低血压	核查心功能和普罗帕酮浓度
	肾上腺激素	反作用	丧失临床益处	避免用此药
		电生理相互作用		
所有 β-阻滞药	维拉帕米	抑制窦房结和房室结功能	心动过缓，心脏停搏，完全性心脏阻滞	除外病态窦房结综合征和房室结病变，调节剂量，除外用药前的左心衰竭
	地尔硫䓬	负性肌力作用	致低血压	
		肝脏相互作用		
普萘洛尔	西咪替丁	降低普萘洛尔在肝脏代谢	普萘洛尔作用过强	减少两种药物的剂量
	利多卡因	降低肝血流	利多卡因作用过强	减少利多卡因剂量

（续 表）

心脏药物	相互作用药	机制	结果	预防
酒石酸美托洛尔	维拉帕米	降低酒石酸美托洛尔在肝脏代谢	酒石酸美托洛尔作用过强	减少酒石酸美托洛尔剂量
	西咪替丁	降低酒石酸美托洛尔在肝脏代谢	酒石酸美托洛尔作用过强	减少两种药物的剂量
拉贝洛尔	西咪替丁	降低拉贝洛尔在肝脏代谢	拉贝洛尔和西咪替丁作用过强	减少两种药物的剂量
卡维地洛	西咪替丁	降低卡维地洛在肝脏代谢	卡维地洛作用过强	减少两种药物的剂量
抗高血压药的相互作用				
所有β-阻滞药	美辛	美辛具有抑制血管扩张和前列腺素的作用	对抗抗高血压药的作用	不用美辛，改用其他药代替
改变免疫状态药的相互作用				
醋丁洛尔	改变免疫状态的药物：如普鲁卡因胺，盐酸苯哒，卡托普利	理论上具有促进免疫反应的危险	具有致红斑狼疮或中性粒细胞减少的危险	核查抗核因子和中性白细胞，在联合治疗时降低剂量

二、硝酸盐制剂

硝酸盐制剂（nitrates）是药效学相互作用的主要药物（表90-2）。例如，在心绞痛三联治疗[硝酸盐（nitrates），β-阻滞药和钙通道阻滞药（CCBs）]期间，联合治疗的总体效果可能被降低，因为每一种药都可能使患者引起血压过低。三联治疗中的两种成分，如地尔硫革（diltiazem）与硝酸盐会产生有害的相互作用，引起中度低血压。然而，大剂量地尔硫革加用最大剂量的普萘洛尔（propranolol）和硝酸异山梨酯（isosorbide dinitrate）能有效地改善持续的心绞痛而不引起明显的低血压。因此，对于三联治疗有关低血压易感患者的个体差异变化很大。在治疗勃起功能障碍时，硝酸盐与威而钢（sildenafil 或称 viagra）或伐地那非（vardenafil 或称 levitra）合用能引起危险的药物间相互作用，促进硝酸盐产生的低血压作用。所以，硝酸盐应用24h内不应该用威而钢。据报道，硝酸盐与盐酸苯哒（hydralazine）合用则产生有益的相互作用，可能是后者有降低硝酸盐耐受性的作用。大剂量硝酸盐会改变抗凝血酶Ⅲ的活性，而诱导肝抵抗。硝酸盐还可降低组织纤维蛋白溶酶原激活药（t-PA）的治疗效果。

表90-2 硝酸盐制剂与钙通道阻滞药的相互作用

心脏药物	相互作用药	机制	结果	预防
血流动力学相互作用				
所有硝酸盐制剂	钙拮抗药	血管过度扩张	头晕，晕厥	监测血压
	盐酸哌唑嗪	血管过度扩张	晕厥，头晕	监测血压，用小剂量开始
	威而钢*	过度低血压	晕厥，头晕，心肌梗死	用硝酸盐前了解24h内是否用过威而钢

（续 表）

心脏药物	相互作用药	机制	结果	预防
	t-PA	降低 t-PA 效果	丧失溶栓效果	避免用硝酸盐或减少其剂量
钙拮抗药				
维拉帕米	β阻滞药	抑制窦房结和房室结功能，心力衰竭	负性结功能和心肌功能	严密观察 EKG，血压和脉搏
	西咪替丁	干扰肝脏代谢	血液维拉帕米浓度升高	调整剂量
	地高辛	减少地高辛的廓清	具有引起洋地黄中毒危险	降低地高辛剂量 50%，核查地高辛浓度
	洋地黄中毒	抑制窦房结和房室结功能	心搏停止，静脉注射洋地黄后完全性心脏传导阻滞	避免静脉注射洋地黄
	磷酸丙吡胺	药动学相互作用	低血压，便秘	核查血压，左心功能和肠道功能
	意大利氟卡尼	负性肌力作用	低血压	核查心功能和利氟卡尼浓度
	盐酸哌唑嗪和其他α阻滞药	影响肝代谢	低血压	联合治疗期间监测血压
	奎尼丁	α受体阻断作用，维拉帕米降低奎尼丁的廓清	低血压，奎尼丁浓度升高	核查奎尼丁浓度并监测血压
	茶碱	抑制肝代谢	增加茶碱的血浓度	降低茶碱剂量，检查茶碱浓度
硝苯地平	β阻滞药	负性肌力作用	低血压	监测血压，开始用小剂量
	西咪替丁	干扰肝代谢	血硝苯地平浓度升高	降低硝苯地平剂量 50%
	地高辛	轻度改变地高辛浓度	地高辛浓度升高	检查地高辛浓度
	盐酸哌唑嗪和其他α阻滞药	哌唑嗪阻断对硝苯地平的α反射	低血压	减少硝苯地平和哌唑嗪的初始剂量
	普萘洛尔	硝苯地平和普萘洛尔对肝血流有对抗作用	硝苯地平会降低普萘洛尔的血浓度，增加硝苯地平浓度	根据需要调整硝苯地平和普萘洛尔的剂量
	奎尼丁	由于硝苯地平改善左心室功能，使奎尼丁很快被清除	降低奎尼丁的效果	检查奎尼丁的浓度
	盐酸地尔硫䓬	抑制硝苯地平在肝脏的代谢	低血压	调整硝苯地平和地尔硫䓬的剂量
盐酸地尔硫䓬	β阻滞药	抑制窦房结功能，负性肌力作用	心动过缓，低血压	监测 EKG 和左心室功能
	西咪替丁	干扰肝代谢	升高地尔硫䓬浓度	监测 EKG 和左心室功能
	环孢素	抑制环孢素的肝代谢	升高环孢素的浓度	调整环孢素的剂量
	地高辛	减少地高辛的廓清	肾功能衰竭者慎用	监测地高辛的浓度
	意大利氟卡尼	负性肌力作用	低血压	监测左心室功能和氟卡尼浓度

(续 表)

心脏药物	相互作用药	机制	结果	预防
	Ciliostazol	抑制Ciliostazol的肝代谢	Ciliostazol浓度升高	凭经验降低Ciliostazol剂量
	辛伐他汀,洛伐他汀,阿托伐他汀	抑制肝代谢(阿托伐他汀较少见)	升高地尔硫䓬的浓度	降低他汀类药的剂量
盐酸尼卡地平(见硝苯地平)	环孢素	抑制环孢素的肝代谢	环孢素的血浓度升高	调整环孢素的剂量
	地高辛	降低地高辛的廓清	地高辛的浓度升高	降低地高辛的剂量,监测地高辛的浓度

* 威而钢需要通过3A4同工酶代谢,抑制该酶会使威而钢浓度过高,并与硝酸盐相互作用

三、钙拮抗药

许多钙拮抗药(Calcium Antagonists)的相互作用属于药效学范畴(见表90-2),影响房室结或窦房结功能[如:维拉帕米(verapamil)或地尔硫䓬(diltiazem)加β阻滞药,过量洋地黄或胺碘酮(amiodarone)]或体血管阻力[如:硝苯地平(nifedipine)加β阻滞药引起的过度低血压]。然而,目前人们日益认识到维拉帕米(verapamil)和地尔硫䓬(可能没有硝苯地平)会抑制某些药物的肝氧化,使它们的血浓度升高。这些药物包括环孢素(地尔硫䓬),抗癫痫药卡马西平(carbamazepine)(维拉帕米),哌唑嗪(prazosin)(维拉帕米),洛伐他汀(lovastatin),阿托伐他汀(atorvastatin)和辛伐他汀(simvastatin)(地尔硫䓬),茶碱(theophylline)(维拉帕米),某些人免疫缺陷病毒(HIV)蛋白酶抑制药(地尔硫卓)和奎尼丁(quinidine)(维拉帕米)。另外,硝苯地平和维拉帕米增加肝血流,潜在促进药物(如普萘洛尔)的第一代谢途径,导致β阻滞药浓度下降。某些二氢吡啶类钙拮抗药(如非洛地平和硝苯地平)还受葡萄汁摄入的潜在影响。用盐酸苄普地尔(bepridil)引起的药物间潜在毒性相互作用如此之大,甚至与终末期治疗所见相似。

(一)维拉帕米和β阻滞药

经静脉注射维拉帕米和β肾上腺能阻滞药有导致低血压,窦房结和房室结功能抑制的危险。在心绞痛已经接受β阻滞药治疗的患者,无论经静脉或口服维拉帕米都可能降低心肌收缩力,使心脏扩大和心动过缓。维拉帕米与在肝脏代谢的β阻滞药有在药动学上的相互作用,使β阻滞药的血浓度升高。尽管上述的药动学相互作用(如维拉帕米与普萘洛尔合用)是发生在正常人,药效学改变依然比较重要。当临床已有心力衰竭,和(或)窦房结或房室结抑制的表现,用维拉帕米联合β阻滞药治疗心绞痛时必须加倍谨慎。在运动时,维拉帕米与β阻滞药合用比单独应用更能改善心功能。尽管维拉帕米与β阻滞药合用有抑制心率,房室传导和心功能的危险,但也增强高血压的疗效。

(二)维拉帕米和地高辛

维拉帕米与地高辛合用时可使后者的浓度升高50%以上,因此,地高辛的剂量应以相同的幅度减少。在地高辛中毒时,静脉快速推注维拉帕米是绝对禁忌的,因为这两种药物导致房室结抑制的叠加作用,是致命性的。动物实验发现,维拉帕米可以抑制Ca^{2+}-依赖延迟后除极,它会驱动发生在洋地黄中毒时的心室自律性。然而,在没有洋地黄中毒,或房室传导阻滞时,维拉帕米和洋地黄可以同时口服,因为它们的药理学作用部位不同,但是仍须注意监测地高辛浓度。在处理室上性心动过速时,这种联合用药的方法常被采用。

(三)维拉帕米和哌唑嗪

维拉帕米和哌唑嗪(prazosin)的联合应用于高血压有增强疗效的作用。哌唑嗪的强化生物效应与肝脏药物动力学的相互作用可以解释这种现象。

(四)维拉帕米和奎尼丁

维拉帕米和奎尼丁合用的相互作用可引起

血压过低，是由于两者共同抑制周围 α-受体或因肝脏的相互作用使奎尼丁的浓度升高所致。

（五）维拉帕米和双异丙吡胺

维拉帕米和双异丙吡胺（disopyramide）都是强力的负性肌力药。仅仅在左心室功能，治疗开始后能得到严密的心功能监测的情况下，才能考虑这两种药的联合应用。

（六）维拉帕米和茶碱

维拉帕米会抑制茶碱（theophylline）在肝脏的代谢，而升高茶碱的血浓度。

（七）维拉帕米和蛋白酶抑制药

维拉帕米会降低一系列 HIV 蛋白酶抑制药在肝脏的代谢，增加与活性药物的作用。这类相互作用的意义尚不明确。

（八）硝苯地平（nifedipine）

硝苯地平与β阻滞药合用除了有低血压的危险外，一般尚可忍受。硝苯地平与普萘洛尔合用会导致药物动力学相互作用，使普萘洛尔的血浓度升高；据称硝苯地平可以增加肝血流，而增加普萘洛尔在肝脏的分解。地尔硫䓬与硝苯地平合用，有药动学和药效学的相互作用，地尔硫䓬有升高硝苯地平血浓度的潜在作用，增加低血压的危险性。虽然硝苯地平是一种降低后负荷的药，它也有一种直接的负性肌力作用。因此它与β阻滞药，丙吡胺（disopyramide），或任何负性肌力药合用时应非常谨慎。硝苯地平与盐酸哌唑嗪（prazosin hydrochloride）合用会引起过度低血压，治疗开始时推荐用小剂量。

（九）地尔硫䓬

地尔硫䓬 有与维拉帕米相似的轻度（有些人认为无改变）增加地高辛血浓度的作用。地尔硫䓬与长效硝酸盐类或硝苯地平合用偶然会引起过度低血压。大剂量地尔硫䓬与β阻滞药合用可引起心动过缓或低血压。静脉注射地尔硫䓬可能产生与静脉注射维拉帕米相似的一系列相互作用。由于地尔硫䓬要通过 CYP3A4 代谢，它与其他有类似代谢的复合物[如环孢素和西洛他唑（cilotazol）]相互作用会升高两种药物的浓度。某些他汀类药的血浓度也会随地尔硫䓬的应用而升高（见表 90-2）。

四、抗心律失常药

在治疗心律失常中，许多药物可能发生相互作用，有时是严重的相互作用（表 90-3）。严重的室性心律失常经常发生在有心绞痛（必要时用钙拮抗药或β阻滞药治疗）或充血性心力衰竭（CHF）的患者（需要用洋地黄或利尿药治疗）。在慢性心脏病患者，胃食管逆流是常见的症状而需要西咪替丁治疗。而西咪替丁是一种常有潜在的肝内相互作用的药（表 90-3）。最常与抗心律失常药相互作用的是地高辛（与奎尼丁和维拉帕米合用会使地高辛浓度升高），利尿药（与某些抗心律失常药如奎尼丁，磷酸丙吡胺，胺碘酮和索他洛尔合用具有引起 Q-T 间期延长的危险，因它可延长动作电位的间期）和需要在肝脏通过酶诱导的药物（西咪替丁降低奎尼丁在肝脏的代谢，苯妥英钠和巴比妥具有反作用）。在抗心律失常药之间也存在相互作用的危险。例如，胺碘酮与奎尼丁合用，当奎尼丁浓度升高时，有增加 Q-T 间期延长的危险，也易发生奎尼丁中毒。抗心律失常药的联合应用还会抑制窦房结功能，如胺碘酮，β阻滞药或钙拮抗药能导致具有生命威胁的心动过缓。Ⅰ类抗心律失常药不可以与含有大环内酯的抗生素[红霉素（erythromycin）]合用，因为这两种药都能延长 Q-T 间期，特别在女性可以诱发尖端扭转型室性心动过速。其他会延长 Q-T 间期的药见图 90-2。

（一）奎尼丁

因为奎尼丁会升高地高辛的血浓度，两者合用时，必须减少奎尼丁的剂量，并且监测地高辛的浓度。奎尼丁有增强其他降压药的作用，如维拉帕米，或窦房结功能抑制药（β阻滞药，维拉帕米，地尔硫䓬和 α-甲基多巴）。通过肝脏的相互作用，奎尼丁增加华法林的抗凝效果。苯妥英钠，苯巴比妥和利福平（rifampin 或 rifampicin）等药物有激活肝脏酶的作用，明显增加奎尼丁在肝脏中的代谢，导致奎尼丁的静态浓度降低。相反，西咪替丁能抑制肝脏酶的代谢，使奎尼丁的代谢减低。雷尼替丁没有相似的作用。维拉帕米可增加奎尼丁的浓度；相反，硝苯地平有可能通过改善左心室收缩功能，而降低血浆奎尼丁浓度。

表 90-3 抗心律失常药的相互作用

心脏药物	相互作用药	机制	后果	预防
		ⅠA 类抗心律失常药		
奎尼丁	胺碘酮	增加对 Q-T 间期的影响,奎尼丁的血浓度升高	致尖端扭转型室性心动过速	监测 Q-T 间期和血钾浓度
	抗生素(部分)	奎尼丁抑制毒蕈碱感受器	加剧抗生素诱导的肌无力	临床监护,注意药浓度
	抗胆碱酯酶(AChE)	奎尼丁抑制毒蕈碱感受器	降低抗胆碱酯酶在治疗重症肌无力时的效果	如有可能避免使用奎尼丁
	β阻滞药	增加低血压和抑制窦房结的功能	低血压,心动过缓	核查血压和心电图
	西咪替丁	西咪替丁抑制奎尼丁的氧化代谢	增加奎尼丁的浓度,使中毒危险增加	核查奎尼丁浓度,考虑用雷尼替丁替换西咪替丁
	华法林,其他抗凝药	与奎尼丁在肝脏相互作用	出血	核查 INR
	地高辛	减少地高辛的廓清,抑制 P-糖蛋白	有地高辛中毒危险	核查地高辛血浓度
	地尔硫革	增强抑制窦房结功能	心动过缓	核查心电图和心率
	丙吡胺	促进 Q-T 间期延长	尖端扭转型室性心动过速	核查 Q-T 间期和钾浓度
	失钾利尿药	低血钾和 Q-T 间期延长	尖端扭转型室性心动过速	核查 Q-T 间期和钾浓度
	肝酶诱导药(苯妥英钠,巴比妥,利福平)	通过 CYP3A4 增加奎尼丁的肝代谢	降低奎尼丁的浓度	核查奎尼丁的浓度,改变剂量
	硝苯地平	促进奎尼丁的廓清	降低奎尼丁的浓度	核查奎尼丁的浓度,改变剂量
	Ⅲ类抗心律失常药:索他洛尔,胺碘酮,多非利特,伊布利特	促进 Q-T 间期延长	尖端扭转型室性心动过速	核查 Q-T 间期和钾浓度
	维拉帕米	降低奎尼丁的廓清	心动过缓	核查心电图和奎尼丁浓度
	华法林	与奎尼丁在肝脏相互作用	出血	核查 INR
普鲁卡因胺	西咪替丁	降低普鲁卡因胺在肾脏的廓清	延长普鲁卡因胺的半衰期,普鲁卡因胺的作用过强	减少普鲁卡因胺的剂量,考虑用雷尼替丁
丙吡胺	延长作用潜在间期的药(奎尼丁,胺碘酮,索他洛尔)	特别在低钾情况下促进 Q-T 间期延长	尖端扭转型室性心动过速	核查 Q-T 间期和钾浓度
	β阻滞药	都有负性肌力作用	低血压	减少剂量
	西咪替丁	使丙吡胺在肝脏代谢下降	升高丙吡胺的血浓度	减少剂量
	洋地黄中毒	促进窦房结和房室结功能抑制	窦房结和房室结功能阻断	避免在洋地黄中毒时用丙吡胺
	肝酶诱导药(苯妥英钠,巴比妥,利福平)	促进丙吡胺在肝脏的代谢	血中丙吡胺的浓度降低	调整丙吡胺的剂量

（续 表）

心脏药物	相互作用药	机制	后果	预防
	抑制窦房结，房室结和传导系统的药（奎尼丁，β阻滞药，甲基多巴，地高辛）	促进药效学作用	阻断窦房结，房室结；阻断传导系统	核查心电图，减少剂量
	溴吡斯的明	抑制胆碱酯酶活性	使溴吡斯的明的效果增加，丙吡胺的效果下降	肌无力的患者免用丙吡胺
ⅠB类抗心律失常药				
利多卡因	维拉帕米，地尔硫䓬	协同负性肌力作用	低血压	避免静脉用地尔硫䓬或维拉帕米与利多卡因合用
	西咪替丁	降低肝代谢	升高利多卡因浓度	降低利多卡因静脉滴注速度
	氟烷	降低肝血流	增加利多卡因浓度	降低利多卡因静脉滴注速度
	普萘洛尔	降低肝血流	升高利多卡因浓度	降低利多卡因静脉滴注速度
	其他β阻滞药	降低肝血流	升高利多卡因浓度	降低利多卡因静脉滴注速度
美西律	肝酶诱导药（苯妥英钠，巴比妥，利福平）	增加肝代谢	降低美西律浓度	增加美西律剂量
ⅠC类抗心律失常药				
氟卡尼	胺碘酮	不详	氟卡尼血浓度升高，促进对窦房结和心肌的抑制作用	降低氟卡尼剂量
	地高辛	减少地高辛的廓清	地高辛血浓度缓慢升高	核查地高辛浓度
	抑制窦房结，房室结和传导系统的药	促进药动学作用	阻断窦房结，房室结和心肌传导，心源性休克	避免联合用药或降低剂量
	西咪替丁	降低肝代谢	氟卡尼血浓度升高	核查氟卡尼剂量
普罗帕酮	地高辛	药动学作用，抑制P-糖蛋白	地高辛浓度增高	降低地高辛剂量
莫雷西嗪	西咪替丁	降低莫雷西嗪的代谢	莫雷西嗪的浓度升高	降低莫雷西嗪的剂量
Ⅲ类抗心律失常药				
胺碘酮	延长Q-T间期的药（奎尼丁，丙吡胺，酚噻嗪，三环抗抑郁药，噻嗪利尿药，索他洛尔）	促进除极和延长Q-T间期	尖端扭转型室性心动过速	避免低血钾，避免联合用药
	奎尼丁	抑制CYP2D6	奎尼丁血浓度升高	核查奎尼丁浓度
索他洛尔，多非利特，伊布利特	普鲁卡因胺	低血钾加Ⅲ类药作用，如胺碘酮	尖端扭转型室性心动过速	避免低血钾，考虑用保钾利尿药
Ⅳ类抗心律失常药				
腺苷	丙吡胺	丙吡胺抑制腺苷的分解	房室结过度抑制	降低腺苷剂量到原来的25%或更少
	茶碱	茶碱阻断腺苷的感受器	降低腺苷的作用	谨慎调大腺苷的剂量

低血钾有降低奎尼丁的抗心律失常作用，并可诱发奎尼丁引起的Q-T间期延长。奎尼丁与其他药物合用也可致Q-T间期延长，如胺碘酮，索他洛尔或噻嗪类利尿药，而需要谨慎监测Q-T间期。

奎尼丁是一种迷走神经松弛药，可降低某些如颈动脉按摩的强化迷走神经兴奋性动作的效果。奎尼丁还会抑制毒蕈碱型受体，降低肌无力治疗时的抗胆碱作用。

(二)普鲁卡因胺

普鲁卡因胺(procainamide)和N-乙酰普鲁卡因酰胺(NAPA)是通过肾有机阳离子通道广泛分泌的有机阳离子。西咪替丁对抗它们的分泌，而降低普鲁卡因胺在肾脏的廓清。为了防止普鲁卡因胺血浓度的增加，必要时可以降低其用量。

(三)双异丙吡胺

双异丙吡胺(disopyramide)是一种负性肌力药，在已经接受其他负性肌力药[如维拉帕米，β阻滞药或氟卡尼(flecainide)]和心脏收缩功能不佳的患者，具有潜在的降低心排血量的危险。丙吡胺与抑制窦房结功能或传导的药物合用，也具有潜在的危险，如奎尼丁，地高辛，β阻滞药和α-甲基多巴。丙吡胺在洋地黄中毒时使用无效，应予避免。丙吡胺与利多卡因合用无相互作用。因为丙吡胺与其他Ⅰ类抗心律失常药或β阻滞药合用，具有心动过缓和低血压的危险，仅适用于威胁生命的心律失常。丙吡胺不应与其他可延长Q-T间期的药物，如三环抗抑郁药和胺碘酮或索他洛尔等抗心律失常药合用，以免有Q-T间期延长的危险。苯妥英钠和利福平等肝脏酶激活剂可以降低丙吡胺的血浓度。溴吡斯的明片(pyridostigmine bromide)与丙吡胺合用，通过抑制胆碱酯酶的活性，减少它抗胆碱能的副作用，而产生有益的相互作用。

(四)利多卡因/氨酰甲苯胺

在服用西咪替丁或接受三氟氯溴乙烷(halothane)的患者，利多卡因(lidocaine)在肝脏的分解被减少，中毒可能性会增加。利多卡因，特别是与其他抑制窦房结功能的药物或β阻滞药合用时，会引起窦房结暂停。目前，还没有发现与氨酰甲苯胺(tocainide)有相互作用的药。

(五)多非利特和伊布利特

多非利特(dofetilide)通过肾小球过滤和阳离子转换系统主动分泌排出。阿米洛利(氨氯吡咪，amiloride)和二甲双胍(metformin)经过肾阳离子分泌排泄。这两种药物与多非利特竞争性从肾小管分泌排泄，二者合用应谨慎。另外，在已经用多非利特或伊布利特(ibutilide)的患者，已知会直接延长Q-T间期和诱发尖端扭转型室性心动过速的药物[如三环抗抑郁药，抗心律失常药，西沙必利(cisapride)，红霉素(erythromycin)和氟哌啶醇(haloperidol)]应该慎用。

(六)盐酸美西律

麻醉药有延缓美西律(mexiletine)在胃肠道吸收的作用。利福平(rifampin)，巴比妥酸盐和苯妥英钠都能促进肝脏酶的代谢，降低美西律的血浆浓度。显著碱化的尿液，使美西律在肾脏的廓清明显减少。西咪替丁抑制分解美西律的CYP2D6肝同工酶，理论上可以使美西律的血浆浓度升高，但不会。相反，西咪替丁可以减少美西律引起的胃肠道症状。丙吡胺和美西律合用容易发生负性肌力作用。美西律可能与奎尼丁，β阻滞药，和胺碘酮合用，但必须注意其中任何一种药的禁忌证，对有心力衰竭的患者须密切监护。

(七)氟卡尼

因为氟卡尼(醋酸哌氟酰胺，flecainide)有抑制窦房结和房室结功能的作用，与β阻滞药，维拉帕米，盐酸地尔硫䓬和洋地黄合用时，可能引起心动过缓；应特别谨慎。氟卡尼还具有附加的负性肌力作用，其负性肌力作用甚至超过β阻滞药，维拉帕米或丙吡胺。它与奎尼丁或普鲁卡因尼及在小范围丙与吡胺合用时，对希氏束和浦肯野纤维的抑制作用增强。与胺碘酮合用可使氟卡尼的血浓度升高，如果合用，氟卡尼的剂量应减少1/3。对健康自愿者的研究提示，西咪替丁延缓氟卡尼的廓清，而氟卡尼又可以使地高辛的血浓度增加25%。

(八)盐酸普罗帕酮

普罗帕酮(propafenone)是一种ⅠC类的抗心律失常药，它与其他抑制窦房结功能、心室内传导或产生负性肌力作用的药合用可以产生有害的相互作用。然而，在减少奎尼丁和普鲁卡因胺剂量后可与普罗帕酮合用。普罗帕酮实质性地升高

地高辛的血浓度，这与它的非肾性分解减少有关。

(九)胺碘酮

ⅠA类抗心律失常药，索他洛尔(sotalol)，抗蠕虫药酚噻嗪(phenothiazines)，三环抗抑郁药和噻嗪类利尿药与胺碘酮(amiodarone)合用时，最严重的相互作用是加重其他药物的致心律失常作用。胺碘酮本身并无抑制窦房结功能的作用，但与β阻滞药或钙拮抗药(如维拉帕米和地尔硫䓬)合用则可抑制窦房结。在用华法林的患者，胺碘酮使INR升高，而需要密切监测INR水平。胺碘酮也可显著升高地高辛的血浓度(见表90-3)。

(十)索他洛尔

索他洛尔(sotalol)与任何会引起低血钾(利尿药)或延长动作电位的药物[如：奎尼丁，丙吡胺，胺碘酮，三环抗抑郁药，或丙丁胺(probucol)]合用，都可能诱发尖端扭转型室性心动过速。

(十一)腺苷

腺苷(adenosine)有间接的心脏作用，此作用与钙拮抗药维拉帕米类似，是通过增强$I_{K(Ach)}$离子流产生的。氨茶碱(aminophylline)或茶碱(theophylline)通过与腺苷竞争受体的部位，完全抑制腺苷对房室传导的刺激作用。另外，双嘧达莫抑制腺苷的降解和(或)抑制组织的摄入，使腺苷抗心律失常的有效剂量升高。在接受双嘧达莫长期治疗的患者，腺苷的有效剂量仅仅为正常剂量的1/8～1/4。

五、正性肌力药

洋地黄和其他正性肌力药的相互作用见表90-4。

表90-4 洋地黄和其他正性肌力药的相互作用

心脏药物	相互作用药	机制	后果	预防
正性肌力药				
	维拉帕米	地高辛的非肾脏廓清下降	地高辛浓度上升1/3	核查地高辛浓度并调整其剂量
	其他与地高辛相互作用的药	改变地高辛的廓清	地高辛浓度升高	核查地高辛浓度并调整其剂量
地高辛	胺碘酮	通过抑制P-糖蛋白的传递使地高辛在肾脏的廓清下降	地高辛浓度翻倍	核查地高辛浓度并减少其剂量50%
	卡托普利	降低地高辛的廓清	地高辛血浓度升高	核查地高辛浓度并调整其剂量
	地尔硫䓬	地高辛廓清不稳定下降	地高辛浓度不稳定升高，心动过缓或传导阻滞	核查地高辛浓度并调整其剂量
	利尿药，保钾阿米洛利，氨苯蝶啶	减少肾外地高辛的廓清	地高辛浓度上升20%	核查地高辛浓度并调整其剂量
	螺内酯	螺内酯减少地高辛在肾廓清，干涉分析示螺内酯可以造成地高辛浓度升高的假象	地高辛浓度升高	影响复杂，核查地高辛浓度并调整其剂量，监测地高辛的毒性反应
	硝苯地平	减少地高辛的廓清	地高辛浓度成倍增加	核查地高辛浓度，减少剂量50%
	哌唑嗪	哌唑嗪将地高辛从结合部位置换出来，机制在人类尚不明了	地高辛的血浓度升高	核查地高辛浓度，根据其浓度凭经验降低剂量
	普罗帕酮	不确定	地高辛浓度升高	核查和调整地高辛浓度
	奎尼丁，奎宁	减少地高辛的廓清	地高辛浓度成倍升高	核查地高辛浓度，降低地高辛剂量50%

（续 表）

心脏药物	相互作用药	机制	后果	预防
	维拉帕米	减少地高辛的廓清	地高辛浓度翻倍或更高，心动过缓或心脏传导阻滞	核查地高辛浓度，减少地高辛剂量50%
拟交感神经正性肌力药				
多巴酚丁胺，氨力农，米力农	噻嗪类利尿药或环状利尿药	促进低钾	增加心律失常危险	监测血钾
多巴胺	单氧化酶抑制药	降低多巴胺的代谢	增加多巴胺的血管加压作用	降低多巴胺的剂量到原来的90%
	麦角衍生物	促进血管收缩	肢体缺血	避免合用

地高辛：图 90-3 详尽描绘了奎尼丁与地高辛(digoxin)的相互作用。奎尼丁通过降低地高辛的肾内和肾外廓清，而使地高辛的血浓度大约增加1倍。因此，地高辛的初始剂量一般应该减半，并监测地高辛的血浓度。奎尼丁及其非对应异构物用于肌肉痉挛时的作用形式相同。最近的研究表明，由于奎尼丁与 mdria 基因编码的 ATP 依赖流出泵上糖蛋白的高亲和力，抑制地高辛穿过上皮细胞膜的传送(特别在肾脏)。

维拉帕米与地高辛相互作用同样显著，两者合用时，地高辛的血浓度会增加 60%～90%。其他钙拮抗药，硝苯地平和地尔硫䓬增加地高辛浓度的作用远低于维拉帕米。与这些钙拮抗药合用时，不需调整地高辛的剂量。尼卡地平(nicardipine)仅使地高辛浓度轻度增高。而尼群地平(nitrendipine)与维拉帕米相似，可使地高辛浓度成倍升高。没有简单的条例解释钙拮抗药对地高辛浓度的影响，因此，在钙拮抗药与地高辛合用时，临床上应谨慎地监测地高辛的浓度。其他血管扩张药中，哌唑嗪(prazosin)在犬的实验中可以通过降低地高辛的血浆和组织黏附力，升高地高辛的浓度。在除奎尼丁和维拉帕米以外的抗心律失常药中，胺碘酮和普罗帕酮也可以升高地高辛的浓度。其他抗心律失常药，包括普鲁卡因胺和美西律与地高辛无相互作用。氟卡尼与地高辛合用可以轻度升高地高辛浓度。当联合用药引起地高辛浓度升高时，洋地黄中毒的特点是非特异性的。奎尼丁和地高辛合用时，易引起快速性心律失常，胺碘酮和维拉帕米可能抑制洋地黄中毒引起的室性心律失常，但易产生心动过缓和房室传导阻滞。

利尿药会引起低血钾而间接诱发洋地黄中毒，特别是严重低血钾(血钾低于 3mmol/L)，会减少肾小管对地高辛的排泄。保钾利尿药(阿米洛利，氨苯蝶啶和螺内酯)，以及卡托普利能使地高辛的廓清降低 20%～30%，也会升高血钾浓度。然而，螺内酯和它的代谢产物稀睾丙内酯通过抑制肾小管对醛固酮(aldosterone)的排泄，升高血钾浓度，而降低洋地黄的毒性。不过，一直有报道说奎尼丁、螺内酯与地高辛合用，会显著升高地高辛浓度。

考来烯胺(消胆胺)可能降低地高辛在胃肠道的吸收，可能是因为地高辛被胆酸络合剂吸收。因此，地高辛应在胆酸络合剂前几小时使用，或用有包膜的地高辛(0.2～0.25mg 地高辛)。有包膜的地高辛可减少其与降低地高辛吸收的高岭土果胶酸盐(kaolin pectate)和阿卡波糖(acarbose)相互作用，也减少与抑制胃肠道自主神经从其他方面灭活地高辛的红霉素和四环素相互作用，从而使地高辛的血浓度升高。癌症化疗会损害肠道黏膜并抑制地高辛的吸收。非甾体类抗炎药(NSAIDs)降低肾脏对地高辛的廓清，而增加地高辛的血浆浓度。利福平和苯巴比妥通过肝酶诱导和(或)增加肠道 P-糖蛋白的作用，降低地高辛的血浓度。

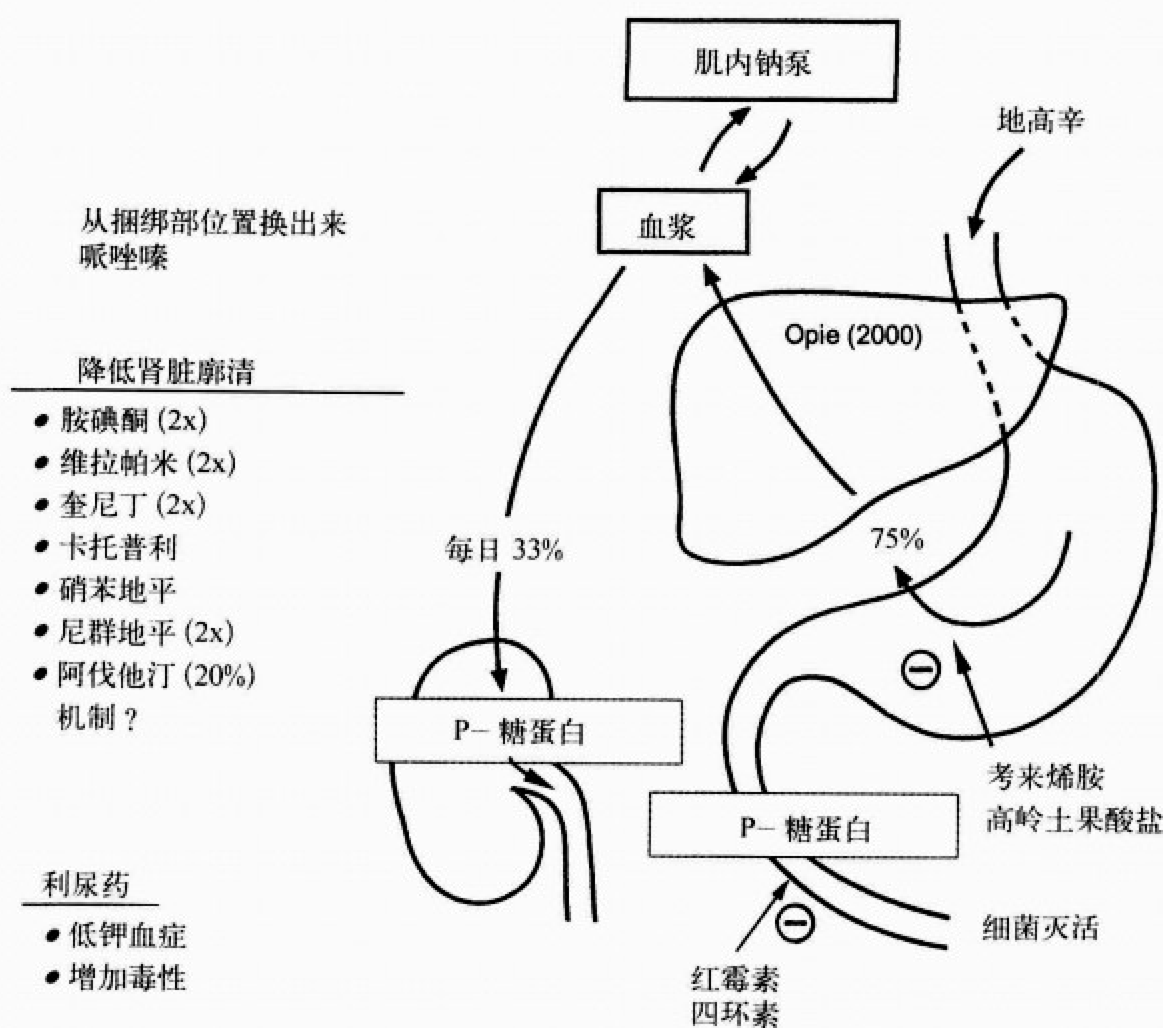


图 90-3　地高辛相互作用的潜在部位

注意降低肾廓清的重要性。2×. 地高辛浓度 2 倍于增高；(图的版权属于：LH Opie, 2000)

六、拟交感神经药

(一)多巴胺

多巴胺需要单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)代谢，在接受单胺氧化酶抑制药治疗的患者，多巴胺的作用时间会延长。它们的相互作用可以导致严重的高血压和(或)心律失常。在给予单胺氧化酶抑制药的患者，多巴胺的剂量不能超过原来的 1/10。多巴胺和麦角(ergot)的衍化物不能合用，因经常会导致周围血管缺血和手足的坏疽。在应用环丙烷(cyclopropane)或卤化碳氢麻醉药期间，也不能使用多巴胺(增加心律失常的风险)。当用多巴胺纠正系统性低血压时，会增加肾小球滤过率(GFR)，而增加经肾脏排泄药物的廓清率。

(二)多巴酚丁胺

多巴酚丁胺可降低血钾浓度，此作用部分与它经细胞壁转移钾离子有关。如果预期可能发生明显与利尿有关的低血钾，与利尿药合用应谨慎。

七、磷酸二酯酶抑制药

氨力农和米力农：氨力农(inamrinone)和米力农(milrinone)是磷酸二酯酶抑制药，可诱发心律失常。在利尿药治疗期间，应该监测血钾浓度。虽然，这些药与地高辛合用并不增加地高辛浓度，但由于此类药物的诱发心律失常作用，有可能引起洋地黄中毒。由于氨力农和米力农主要通过肾脏廓清，所以对肾功能衰竭的患者必须调整其剂量。

八、利　尿　药

与利尿药(diuretics)相互作用的药物归纳列于表 90-5。

表 90-5 利尿药相互作用的药物

心脏药物	相互作用药	机制	后果	预防
噻嗪类襻利尿药	吲哚美辛,其他非甾体抗炎药(NSAIDs)和环氧化酶抑制药(COXIBs)	药动学	降低降压药和利尿药的作用	增加利尿药剂量或延长与NSAID或COXIB的间隔时间
	丙磺舒	减少利尿药在肾小管的传送	降低利尿药的效果	增加利尿药的剂量或使用频率
	血管紧张素转换酶(ACE)抑制药	过度利尿,激活肾素轴	过度低血压;肾前性高氮血症	调节利尿药,放开钠的摄入,减少ACE抑制药的剂量或暂停
呋塞米	卡托普利	可能干扰肾小管排泄呋塞米,附加输出小动脉的血管舒张	丧失呋塞米的利尿效果,减少肾小球滤过率	减少卡托普利剂量或考虑用在肝脏分解的ACE抑制药或增加呋塞米的剂量
保钾利尿药	ACE抑制药和血管紧张素感受器阻断药(ARBs)	促进钾离子保留	高钾	监测血钾浓度

(一)襻利尿药(loop diuretics)

使用襻利尿药可能发生低钾和(或)低镁血症,诱发洋地黄中毒。非甾体抗炎药降低襻利尿药的功效,可能使心力衰竭恶化。

呋塞米和卡托普利之间存在有趣而复杂的相互作用。一方面,卡托普利减少肾小管对呋塞米的传输,这是呋塞米显效的先决条件。这就可以解释,为何卡托普利使呋塞米诱导的利钠作用降至原来的一半。卡托普利改变呋塞米的作用可能并不受其他血管紧张素转换酶抑制药的影响。卡托普利和呋塞米之间存在重要的药动学相互作用。当给予标准剂量(25mg)的卡托普利时,呋塞米无利尿作用或利尿作用很小,而给予 1mg 卡托普利却可以加强呋塞米的利尿作用。原因是非常小剂量的卡托普利并不完全抑制血管紧张素Ⅱ的产生,允许有足够的血管紧张素Ⅱ去维持输出小动脉的张力,从而保证有足够的肾小球滤过率,这是产生利尿作用的必要因素。因此,这两种相互作用的矛盾在于,给予小剂量卡托普利与呋塞米合用是否能达到控制血容量的最终目的。

低钠心力衰竭是高肾素状态的间接反映,单独用血管紧张素转换酶抑制药纠正低钠经常无效,而添加襻利尿药则可以产生低张利尿,使钠恢复正常。除了上述复杂的相互作用,普遍认为一项明智的预防措施是在加用血管紧张素转换酶抑制药之前,要谨慎地减少心力衰竭患者利尿药的剂量。这样做的目的旨在减轻首剂量过度的低血压,这在过度利尿的心力衰竭患者是常见的。

(二)噻嗪类利尿药(thiazide diuretics)

非甾体抗炎药会降低噻嗪类利尿药的降压效果。利尿引起的低钾或低镁可促发室性心律失常,包括尖端扭转型室性心动过速。一旦发生就需要用Ⅲ类(包括索他洛尔,多非利特,伊布利特或小剂量胺碘酮)以及Ⅰa 类抗心律失常药(如奎尼丁,或丙吡胺)。这些现象在老年女性比较多见。

利尿药会减少肾脏对锂(lithium)的廓清,特别是在其治疗后,血容量减低的患者(肾小球滤过率下降)。在这种情况下,继续用利尿药治疗会有增加锂中毒的危险。用噻嗪类利尿药治疗的患者,利尿有关的低钠血症比较常见,特别是在老年妇女。

(三)螺内酯和其他保钾利尿药

在有肾功能不全或其他钾离子动态平衡紊乱,如充血性心力衰竭的患者,许多药都可以诱发高血钾。正如对螺内酯(aldactone)(RALES)和依普利酮(eplerenone)治疗急性心肌梗死后心力衰竭效果和生存率(EPHESUS)的随机评价试验所报道,血管紧张素转换酶抑制药(ACEI)和血管紧张素受体阻断药(ARB)就是两个可诱发高血

钾的药物，特别是它们与保钾利尿药合用时，可以促进钾离子的保留。RALES试验发现，用螺内酯(剂量25～50mg/d)治疗的患者中，有14例(2%)发生严重的高血钾(钾离子浓度>6mmol/L)，而用安慰剂治疗的患者仅有10例(1%)。这个试验除外了血清肌酐酸>2.5mg/dl和血清钾离子浓度为5mmol/L的患者。最近完成的EPHESUS试验采用了同样的除外标准，严重的高血钾(钾离子浓度>6mmol/L)在依普利酮组和安慰剂组分别为5.5%和3.9%。在应用血管紧张素转换酶抑制药或血管紧张素受体阻断药治疗的患者，与保钾利尿药合用，包括甲氧苄啶(甲氧苄胺嘧啶)(trimethoprim)和肝素(降低肾脏对钾离子分泌排泄)或β阻滞药(减少钾离子进入细胞)都可增加发生高血钾的机会。

九、血管扩张药

与血管扩张药(vasodilators)、血管紧张素转换酶抑制药和血管紧张素受体阻断药相互作用的药物，列于表90-6。

表90-6　血管扩张药、血管紧张素转换酶抑制药和血管紧张素受体Ⅱ阻断药的药物相互作用

心脏药物	相互作用药	机制	后果	预防
血管扩张药				
盐酸肼屈嗪	肝脏代谢的β阻滞药	肝脏分流	β阻滞药的代谢下降，使其血浓度升高	减少普萘洛尔，美多洛尔的剂量
肼屈嗪	硝酸盐制剂	肾血流增加，血管扩张作用加强，游离基被清除	对硝酸盐制剂的耐受性下降，有过度低血压的危险	可能与万艾可(伟哥)有严重的相互作用
肼屈嗪/硝酸盐制剂	地高辛	增加肾脏对地高辛的排泄	使地高辛浓度下降	核查地高辛浓度
盐酸哌唑嗪(Prazosin)和其他α阻断药	硝苯地平	药效学	过度低血压	开始用小剂量α阻断药或二氢嘧啶CCB(dihydropyridine CCB)
	硝酸盐制剂	药效学	晕厥，低血压	降低哌唑嗪剂量
	维拉帕米	肝代谢	协同抗高血压作用	调整剂量
西洛他唑(cilostazol)	CYP450 3A4的抑制药，地尔硫䓬，维拉帕米，环孢素	减少肝脏代谢	增加西洛他唑浓度，致心力衰竭的死亡率增加	降低西洛他唑剂量或完全不用
血管紧张素转换酶抑制药				
血管紧张素转换酶抑制药[类作用]	利尿药	在过度利尿者出现高肾素水平	首剂量低血压，有肾功能衰竭危险	降低利尿药的剂量，纠正低血容量
血管紧张素转换酶抑制药(类作用)	保钾利尿药	促进钾保留	高血钾	避免合用或合用时谨慎监护
血管紧张素转换酶抑制药(类作用)	吲哚美辛	降低扩血管作用	降压作用下降，抗心力衰竭作用下降	如有可能，避免二药合用

（续　表）

心脏药物	相互作用药	机制	后果	预防
血管紧张素转换酶抑制药（类作用）	阿司匹林	降低扩血管作用	抗心力衰竭作用下降	用小剂量阿司匹林
卡托普利	襻利尿药	可能干扰肾小管对药物的排泄	降低呋塞米的利尿效果	考虑用其他药物代替血管紧张素转换酶抑制药
卡托普利	免疫抑制药，普鲁卡因胺，肼屈嗪，可能包括醋丁洛尔(acebutolol)	促进免疫抑制作用	促进中性白细胞减少	避免合用，核查白细胞数量
	丙磺舒	丙磺舒抑制肾小管对卡托普利的排泄	卡托普利浓度小幅度升高	根据血压减少卡托普利剂量
血管紧张素Ⅱ受体阻断药				
血管紧张素Ⅱ受体阻断药[类作用(class effect)]	利尿药	在过度利尿者出现高肾素水平	首剂量低血压，有肾功能衰竭危险	降低利尿药的剂量，纠正低血容量
	保钾利尿药	促进钾保留	高血钾	避免合用或合用时谨慎监护

（一）硝普盐制剂和肼屈嗪

地高辛在治疗心力衰竭时，因为左心室功能改善和有效肾血流增加，硝普盐制剂（nitroprusside）和肼屈嗪可促进肾脏对地高辛的排泄，使其浓度下降。肼屈嗪，通过建立肝脏的分流，使在肝脏分解的β阻滞药，包括普萘洛尔，氧烯洛尔和美多洛尔的口服生物药效率增加，从而升高血浓度。这种情况在空腹时更为常见，但对缓释β阻滞药并不影响。在收缩功能减退为主的心力衰竭患者，肼屈嗪与硝酸盐制剂一起口服，可预防早期发生硝酸盐制剂的耐药性，和硝酸盐对体循环、肺动脉及（或）左心室充盈压产生持续的调解血流动力学的作用。

（二）哌唑嗪、甲磺酸多沙唑嗪和特拉唑嗪

在哌唑嗪与钙拮抗药，维拉帕米和硝苯地平之间有药物相互作用，导致过度低血压。在用维拉帕米的患者，部分原因可用维拉帕米来解释，因为维拉帕米是已知的细胞色素 P450 的抑制药，当它与哌唑嗪合用时可升高哌唑嗪的浓度。在用β阻滞药的患者，特别是与哌唑嗪合用时，α_1 肾上腺能阻断药的首剂量低血压反应可能加剧。硝酸盐和哌唑嗪都可引起晕厥，联合使用这类药时，应加倍小心。实验研究证实，哌唑嗪可升高地高辛的浓度。同样的相互作用也可以发生在本组的其他药物。

十、血管紧张素转换酶抑制药

有几个特殊类别的药物可与血管紧张素转换酶抑制药（angiotensin-converting enzyme inhibitors）发生相互作用（见表 90-6）。例如，血管紧张素转换酶抑制药与锂同时用，极有可能发生锂中毒。钾添加剂或保钾利尿药与血管紧张素转换酶抑制药合用，增加发生高血钾的可能性。非甾体抗炎药，如吲哚美辛，会降低血管紧张素转换酶抑制药的降压作用。非甾体抗炎药还能减少血管紧张素转换酶抑制药的促尿钠排泄作用。特别是在那些服用利尿药的患者，血管紧张素转换酶抑制药和非甾体抗炎药都会引起功能性肾功能不全。对于高度脆弱的患者，尤其是老年人，联合用药必须十分谨慎。

有关阿司匹林是否会消减血管紧张素转换酶抑制药在高血压和（或）心力衰竭患者中的作用，一直存在某些争议。不管用血管紧张素转换酶抑制药治疗后，症状和存活率的改善程度有多大，都归结于血管紧张素转换酶抑制药在循环和肾脏的作用，而这些正面的作用都可因与阿司匹林合用而丧失殆尽。大量的数据提示，在慢性稳定性心

血管病患者,阿司匹林与血管紧张素转换酶抑制药之间存在重要的相互作用。这种相互作用,表面上好像属于生物学范畴,因为有相当的证据表明,血管紧张素转换酶抑制药通过增加血管扩张药前列腺素的分泌而发挥重要作用;而阿司匹林甚至小剂量阿司匹林通过抑制环氧化酶,阻断前列腺素的分泌。据报道,小剂量阿司匹林就会升高收缩和舒张压。有相当的证据表明,阿司匹林可全部抵消血管紧张素转换酶抑制药在治疗心力衰竭中的作用,可能是通过阻断内源性血管扩张药,前列腺素的分泌和(或)促进内皮素潜在的血管收缩作用。在需要对心力衰竭进行治疗的患者,如有可能要避免用阿司匹林,使前列腺素的代谢保持完整,心力衰竭越严重,争论越多。在这些患者,应考虑应用不会阻断环氧化酶的抗血小板制剂代替。

最后,血管紧张素转换酶抑制药与别嘌醇合用,会带来较大的变态反应危险。已有几则有关卡托普利与别嘌醇合用,引起 Stevens-Johnson 综合征的报道。奎那普利降低四环素的吸收约35%,这是因为奎那普利含有很高的镁。

十一、血管紧张素Ⅱ受体阻断药

洛沙坦(CYP2C9 和 CYP3A4)和依贝沙坦(CYP2C9)都要通过 P450 系统代谢。迄今,这些药物与抑制药或与 P450 抑制物合用,在临床上有关的药物间相互作用尚未发现。当这些药物用于那些过度利尿或高肾素性高血压患者时,血压会急速下降。特别是在肾功能衰竭和(或)糖尿病的患者,以血管紧张素Ⅱ受体阻断药治疗会引发高血钾,虽然这种现象不如使用血管紧张素转换酶抑制药的患者常见。地高辛与替米沙坦合用可使地高辛的血浆峰值浓度升高 49%,低点浓度升高 20%。然而,机制尚不明确。目前不认为与 CYP450 系统有关(见表 90-6)。

十二、抗血栓和溶栓药

表 90-7 总结了抗血栓药的药物间相互作用。

表 90-7 抗血栓药的药物间相互作用

心脏药物	相互作用药	机制	后果	预防
阿司匹林	血管紧张素转换酶抑制药	降低血管扩张作用	抗心力衰竭作用下降	减少阿司匹林剂量
	肝酶诱导药(巴比妥,苯妥英钠,利福平)	促进阿司匹林的代谢	降低阿司匹林的效果	调整阿司匹林的剂量,注意阿司匹林的副作用
	磺吡酮,丙磺舒	阿司匹林使尿酸盐以低剂量排泄(<3g/d)	降低磺吡酮和丙磺舒的排尿酸作用	增加磺吡酮和丙磺舒的剂量,或改用别嘌醇
	噻嗪类利尿药	阿司匹林通过与尿酸盐竞争降低尿酸盐的排泄	高尿酸血症	核查血中尿酸水平,对尿酸浓度 < 714μmol/L (12mg/dl)者无特殊治疗
	华法林	阿司匹林协同华法林的抗凝血作用	出血	定期核查 INR
磺吡酮	华法林	磺吡酮将华法林从血浆蛋白中置换出来	出血	定期核查 INR
具有潜在相互作用的药物				
华法林	别嘌醇	不详	出血	定期核查 INR
	胺碘酮	不详	对华法林致敏数月	如有可能应避免合用
	阿司匹林	促进出血倾向	出血	不间断地核查 INR
	西咪替丁	降低华法林的降解	出血	不间断地核查 INR

（续 表）

心脏药物	相互作用药	机制	后果	预防
	奎尼丁	肝相互作用	出血	不间断地核查 INR
	他汀类药	肝相互作用	出血	核查 INR
	磺吡酮	将华法林从血浆蛋白中置换出来	出血	核查 INR 或凝血酶原
抑制药				
华法林	考来烯胺，考来替泊(colestipol)	降低华法林的吸收	减低华法林的效果	核查 INR 或凝血酶原
组织纤维蛋白溶酶原激活药(t-PA)	硝酸盐制剂	降低 t-PA 的效果	降低溶栓效果	避免或减少硝酸盐剂量；增加 t-PA 剂量

(一)阿司匹林

因为阿司匹林与噻嗪类利尿药合用会升高血中尿酸水平，对有痛风病史的患者，使用阿司匹林要格外谨慎。反之，阿司匹林可降低磺吡酮和丙磺舒排泄尿酸的作用。阿司匹林与非甾体抗炎药类似，都能降低血管扩张药、前列腺素的产生(图 90-4)。阿司匹林能减少螺内酯（包括其他利尿药)的促尿钠排泄作用，以及降低血管紧张素转换酶抑制药对心力衰竭患者的治疗效果(有可能会影响降低死亡率的作用)。在服用其他非甾体抗炎药和(或)皮质激素的患者，阿司匹林诱导的胃肠道出血可能会造成较大危害。通过改变胃的 pH 值，抗酸药(anlacids)会降低肠衣阿司匹林的效果，并且通过碱化尿液，增加阿司匹林在肾脏的排泄。CYP450 诱导药(如：苯巴比妥，苯妥英钠和利福平)可促进阿司匹林的分解。在接受口服降糖药和(或)胰岛素的患者，阿司匹林能引起低血糖。阿司匹林，特别是大剂量阿司匹林有出血的倾向，并使抗凝药引起的出血加剧。在行冠脉旁路移植术的患者，双嘧达莫和华法林合用诱发的出血可能性要比阿司匹林与华法林合用小。如果阿司匹林保持在小剂量水平，根据目前应用的趋势，所有与阿司匹林有关的药物相互作用都会减少。

(二)磺吡酮

磺吡酮(sulfinpyrazone)增强华法林的效果主要通过抑制华法林的细胞色素 P450 媒介的氧化，产生在生物学上更为有效的对映体。磺吡酮不是通过诱导增加华法林的清除，而是将华法林选择性地从血浆蛋白结合的部位置换出来。在给予磺酰脲(sulfonylurea)治疗的患者，磺吡酮像阿司匹林一样，增加低血糖的可能性。另外，磺吡酮的应用还可引起肾脏对阿司匹林的排泄减少。

(三)双嘧达莫

双嘧达莫是一种有效的血管扩张药。当它与其他血管扩张药合用时需要谨慎。咖啡因以剂量依赖的形式降低心血管对经静脉注射双嘧达莫的反应。应用双嘧达莫能带来支气管痉挛、心动过缓和偶然的心脏停搏。它与腺苷的相互作用前面已讨论。

(四)噻氯匹定

噻氯匹定是一种血小板抑制药，它干扰 ATP 诱导的血小板凝聚，但与阿司匹林不同，不会干扰血管紧张素转换酶抑制药的血管扩张作用。噻氯匹定是一种强力的 CYP2D6 和 CYP2C19 的抑制药，当它与苯妥英钠(一种通过 CYP2C19 代谢的药物)合用，会引起中毒。噻氯匹定可能引起再生障碍性贫血和血栓性血小板减少性紫癜。如果中性粒细胞计数 $<1.2\times10^9$/L 或血小板计数 $<80\times10^9$/L，应停用噻氯匹定。氯吡格雷，一种抗血小板药，需要经肝细胞色素 P450(CYP)3A4 激活，当给予能提升 CYP3A4 的其他药物时，其作为血小板抑制药的作用会得到加强。

(五)华法林

华法林可能与多种药物(超过 80 种）有药物相互作用。此外，华法林还存在与膳食有关的相互作用。食用富有维生素 K 的食品可降低华法林的功效，例如，深绿色的蔬菜和某些植物油。维

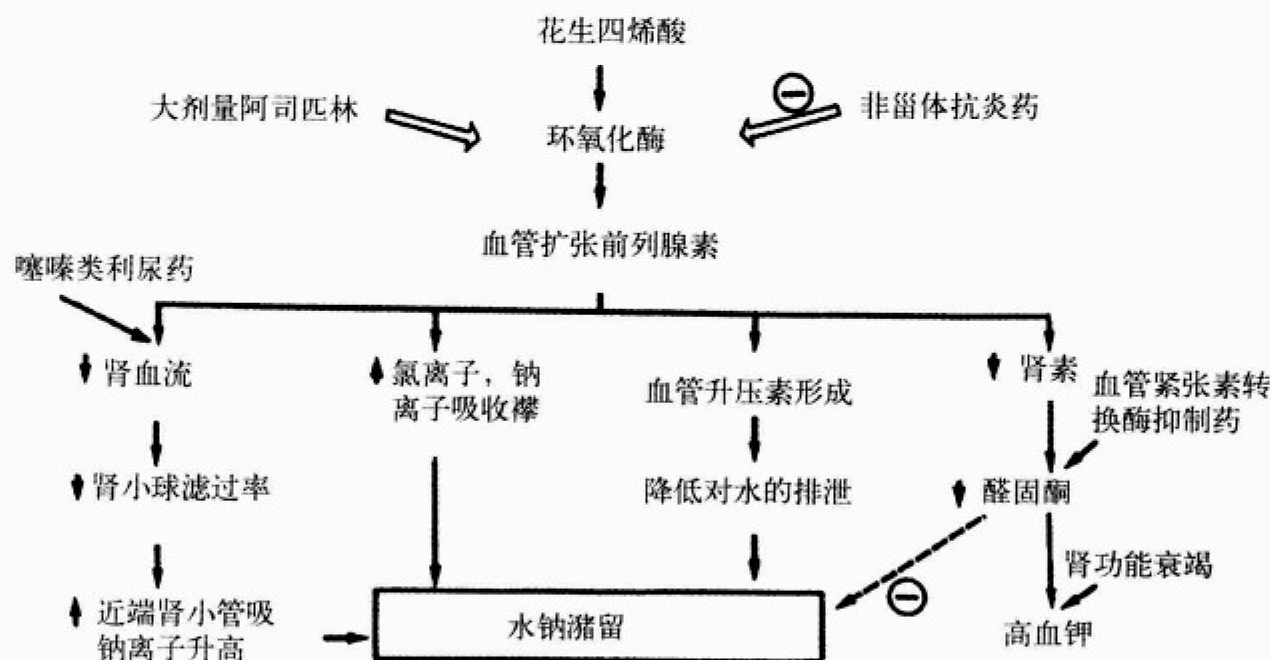


图 90-4 非甾体抗炎药的降压作用机制

非甾体抗炎药，包括阿司匹林可能的作用机制。阻断环氧化酶通道，抑制血管扩张药，前列腺素的形成。作为水-钠潴留的结果，降低几乎所有降压药，包括血管紧张素转换酶抑制药的效果。非甾体抗炎药通过完全不同的机制降低肾素和醛固酮的分泌，有助于减少水、钠潴留。摘自：休斯顿医学中心．非甾体抗炎药和降压药．Am J Med，1991，90(suppl 5A)：42s-47s。(转载已经征得出版商和作者允许)

持恒定的饮食习惯，最大限度地减少 INR 的波动，是华法林治疗的有力保证。最安全的准则是告诉患者不要接受任何新的或未经医生许可的药物；并且让医生谨慎核对任何新加入的药物。当发现加用的药物，包括草药，存在潜在的药物相互作用时，就要频繁测定 INR，并且及时调整华法林的剂量。

已知的主要相互作用部位在：①与华法林结合的血浆蛋白；②与华法林分解有关的细胞色素 P450 CYP2C9 同工酶。与其对抗的药物包括降低维生素 K 或阻碍华法林吸收的药物，如考来烯胺。磺吡酮能将华法林从血浆蛋白置换出来，使其血浓度升高。其他对华法林浓度有干扰作用的是那些能够诱导肝酶活性的药物，它们可以增加华法林的代谢速度。当然，其他有潜在阻碍华法林在肝脏降解的药物会增加华法林的抗凝作用，包括抗生素如：甲硝唑和复方磺胺甲噁唑。西咪替丁抑制华法林在肝脏降解；雷尼替丁则不会。其他能促进相互作用的心血管药物有别嘌醇，氯苯丁酯(clofibrate)，奎尼丁，他汀类和胺碘酮。胺碘酮尤其危险，因为它的半衰期特别长，甚至在停止用药后仍可出现药物相互作用。葡萄汁不会促进华法林的作用，因为它作用于 CYP3A4(而非 CYP2C9)。肝素或阿司匹林可能加重华法林引起的出血，虽然有很大的个体差异。超大剂量阿司匹林能阻碍凝血因子的合成。应该再次强调，磺吡酮具有将华法林从血浆蛋白置换出来的强大作用，所以，华法林的剂量可降至 1mg。

(六)肝素

肝素(包括低分子量肝素)在物理特性上与某些水溶性药物不兼容，包括抗生素，抗组胺药，酚噻嗪，氢化可的松和人组织型纤溶酶激活物重组体等。除了与硝酸盐存在有争议的相互作用外，肝素在药动学或药效学直接的药物相互作用尚未见报道。

(七)组织型纤维蛋白溶解酶原激活药

同时经静脉应用硝酸甘油降低重组组织型纤维蛋白酶原激活药(t-PA，或 alteplase)的效果，可能的原因是肝血流增加，和 t-PA 的分解代谢增强，以及体外降解增加。

十三、降　脂　药

(一)与华法林的相互作用

许多降脂药(氯苯丁酯)，苯扎贝特，非诺贝特，或吉非贝特)都与华法林有相互作用，通过减少吸收(考来烯胺)，或干扰它们的代谢。但与烟

酸(niacin),colesevalem 或 ezitimibe 不存在药物相互作用。

吉非贝齐(洛衡)和非诺贝特是两种值得高度警觉的药物,当与这些药合用时,应减少华法林的剂量和经常测定凝血酶原时间。一般而言,他汀类与华法林合用产生的相互作用可能小于贝特类。

(二)其他相互作用

有几种降脂药有严重的相互作用(表 90-8)。除了两种不常见但有潜在威胁的严重不良反应:肝脏的酶升高和骨骼肌异常;后者的范围可轻到良性肌痛,重到有生命威胁的横纹肌溶解;这组药是很好耐受的。与他汀类合用产生的不良反应往往与药物的相互作用有关;最近,由于许多人死于横纹肌溶解,已将西立伐他汀(cerivastatin)撤出市场,由此可见这样的相互作用在临床上的重要性。

表 90-8　降脂药的药物相互作用

心脏药物	相互作用药	机制	后果	预防
苯氧酸类(fibric acids)(吉非贝特,氯苯丁酯,苯扎贝特,非诺贝特)	华法林,他汀类药物(见下面)	肝脏的干扰	出血危险	核查凝血酶原时间
胆汁酸多价螯合剂(考来烯胺,考来替泊)	华法林,许多其他药	降低吸收	降低华法林的效果	核查凝血酶原时间,分开给药
HMG-CoA 还原酶抑制药(他汀)(洛伐他汀,辛伐他汀,普伐他汀,阿伐他汀,氟伐他汀)	贝特类,CYP3A4 抑制药[红霉素,氮杂茂类(azoles)抗真菌药],[菸酸,烟酸(niacin),环孢素]	增加肌损伤和肌炎可能性	横纹肌溶解和肾功能衰竭危险,增加环孢素浓度	浓度核查肌酸磷酸激酶浓度,尽可能避免使用
他汀类	华法林	肝相互作用	增加出血可能性	核查 INR 或凝血酶原时间
普伐他汀	环孢素	肝相互作用,环孢素对肝脏的毒性	横纹肌溶解和肾功能衰竭危险,增加环孢素浓度	核查肌酸磷酸激酶浓度,如有可能避免合用

涉及他汀类药物的相互作用可能存在于药效学或药动学,也可两者均有之。CYP450 酶系统在他汀类药物的代谢中起到重要作用,造成与其他药物产生有临床意义的相互作用。特别是环孢素,红霉素,依曲康唑,酮康唑和 HIV 蛋白酶抑制药,都需要通过 CYP450 酶系统代谢。需要经 CYP3A 代谢的药物有洛伐他汀,辛伐他汀和罗素他汀(rosuvastatin)。而氟伐他汀需要经 CYP2C9 代谢。普伐他汀主要不通过 CYP450 系统代谢。另外,他汀类是 P-糖蛋白的酶作用物,由于该药的传送在小肠,从而影响它们在口服时的生物利用度。在临床实践中,当他汀类的代谢受到严重抑制时,因严重相互作用引起肌病的危险性升高。因而,环孢素,一种强力的 CYP3A4 和糖蛋白抑制药,与洛伐他汀合用后,就可以发生横纹肌溶解。维拉帕米和依曲康唑可增加对辛伐他汀的暴露。药效学上,他汀类与贝特类或尼古丁酸合用可使出现肌病的危险性增加。这种情况不常见,主要发生在西立伐他汀和吉非贝特的合用。在临床实践中,降脂带来的价值几乎远远超过联合治疗带来的危险。应每周核查血清肌酸激酶,尤其在增加剂量或开始联合治疗后。

十四、降　压　药

利尿药,β 肾上腺能阻滞药,钙通道阻断药(CCBs),血管紧张素转换酶抑制药,血管紧张素受体阻断药和 α_1 肾上腺素能阻断药的相互作用已经在前面讨论。一般而言,非甾体抗炎药(阿司

匹林不倾向引起这样的相互作用)和环氧化酶抑制药(COXIBs)降低多数降压药的作用,钙拮抗药可能例外。当钙通道阻断药用于降压治疗时,部分作用得益于它的排钠作用。因而,当利尿药与钙通道阻断药合用时,可保证降低血压比较适度。

十五、草　药

心脏病的患者常常未经医生的允许擅自使用不同的草药(herbal medicine)。许多草药具有心脏毒性或与已知的心脏药物产生不良的相互作用,虽然这些相互作用的真正危险和影响,难以从现存有限的报道中得到明确的答复。此外,小剂量的草药也许是安全的,但大剂量时就有危险。因草药的有效成分随制备方法而异,草药剂量过大的危险,要大于普通药物。

洋甘菊(chamomile)具有镇痉和华法林样的作用。小白菊(feverfew)、大蒜(garlic)、银杏(gingko)、生姜(ginger)和人参(gingseng)可改变出凝血时间,对服用华法林的患者的安全性造成危险。在应用华法林和肝素的患者,应避免用银杏和人参。当归(dong guai)含有香豆素(coumarin),因此,可加大出血危险。棉酚(gossypol)和甘草(licorice)能促使肾脏排钾,不应与噻嗪类/环利尿药或地高辛合用。芭蕉(plantain)、救心丹(kyushin)、甘草、乌扎拉根(uzara root)、人参和山楂(hawthorn berries)有洋地黄样作用或潜在的洋地黄毒性。

褐藻(kelp)能干扰胺碘酮的抗心律失常作用。贯叶连翘(St. John's wort)通过减少地高辛的吸收,也可能诱导肠道中的P-糖蛋白,降低地高辛的血浓度。贯叶连翘诱导多种P450同工酶(CYP3A4,CYP2C9和CYP1A2),从而促进一些药物的代谢,如华法林、环孢素和口服避孕药等。由于贯叶连翘的质量和有效成分因制备工艺而异,诱导程度也不可预测。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 91 章　情绪障碍和焦虑症对心血管系统的影响

Dominigue L. Musselman/Bruce Rudisch/William M. Mc Donald/Charles B. Neme-roff

（沈学东　译　孙静平　王晓慧　校）

一、抑郁症和同发的内科病 / 2071
二、流行病学 / 2072
（一）抑郁症和心血管病:临床范例 / 2072
（二）抑郁症是社会抽样调查中患缺血性心脏病的危险因素 / 2073
三、病理生理学 / 2073
（一）下丘脑-垂体-肾上腺皮质和交感神经髓质的兴奋性亢进 / 2073
（二）心率的变异性(HRV)降低 / 2075
（三）在血小板受体和(或)再激活中的变化 / 2076
（四）炎性细胞因子分泌的增加 / 2077
（五）心肌缺血和心室不稳定性对精神压力的反应 / 2077
四、焦虑症和心血管病 / 2078
五、焦虑症的病理生理学 / 2081
（一）心血管系统的重点 / 2081
（二）心血管病患者重度抑郁症和焦虑症的治疗 / 2083
六、未来的研究方向 / 2089

一、抑郁症和同发的内科病

人的个性、精神症状和综合征、环境压力对心血管系统的相互影响，是动脉粥样硬化性心脏病的发生和发展各种因素中，长期引人注目的因素。即使对已知的缺血性心脏病(ischemic heart disease,IHD)的危险因素进行充分估计后，也难以对发病率上的差别作实质性解释。虽然，A 型性格一直被一些可靠的研究证实为冠心病的危险因素，但是，A 型性格和随后发生的缺血性心脏病之间，仍然缺乏恒定的联系，已经引起反对心理上因素与缺血性心脏病有关的概念，以及重度抑郁综合征致心血管病的疑问。不断积累的证据提示，重度抑郁症(表 91-1)与情绪失控者、心肌梗死的发生率和死亡率戏剧性升高，并且也可作为冠心病发展中的一个独立的危险因素。

抑郁综合征和重度抑郁症十分常见。根据美国最近在国家同发病研究完成的综合性研究报道，重度抑郁症的终生患病率为 13%，精神抑郁症为 5%。门诊一级护理的重度抑郁症的时点患病率在 2%～16%，各型抑郁症总和为 9%～20%，这个数字甚至高于内科的住院患者：重度抑郁症 8%；各型抑郁症总和为 15%～36%。

轻度抑郁症(minor depression)(威胁仅次于重度抑郁症和精神抑郁症)在社会团体和一级护理的临床部门也很常见。在一项包括 18 500 例患者的区域流行病调查中，轻度抑郁症的终生患病率为 23%，而重度抑郁症和精神抑郁症终生患病率的总和为 6%。识别和治疗重度抑郁症很困难，特别是心肌梗死后的患者。抑郁症患者不但面临解决问题的严重困难和挑战，而且还影响内科治疗、康复和医疗护理的质量。轻度抑郁症也伴有明显的功能损害和健康护理利用率上的实质性增加。自从 20 世纪 60 年代以来，多个横向

和纵向研究都已经仔细观察了重度抑郁症和抑郁综合征与心血管病的联系，特别是冠心病和充血性心力衰竭。

表 91-1 DSM-Ⅳ对抑郁症的诊断标准

重度抑郁症（major depression disorder）
A 在相同的 2 周期间发生以下 5 种（或更多种）情况，并且以往的症状反复发生；至少一种情况是：①情绪抑郁；②对事物丧失兴趣或乐趣
(1)情绪抑郁
(2)对事物明显丧失兴趣和乐趣
(3)体重显著减轻或增加，或食欲显著减少或增加
(4)失眠或嗜睡
(5)情绪激动或迟钝（他人能察觉的）
(6)几乎每天都感觉乏力或无精打采
(7)认为自己无用或极度不恰当的内疚
(8)注意力不能集中或丧失判断力
(9)反复有死亡（不仅仅对死亡的恐惧）或自杀念头
B 这些症状会引起临床上表现出极度苦恼，在社交、职业场所或功能上其他重要方面受伤害
C 这些症状不是由实质性的或一般医学上的直接生理学影响引起
D 症状不能完全用失去亲人引起的极度悲痛来解释
精神抑郁症（dysthymic disorder）
A 情绪抑郁持续 1d 中的大部分时间，一年中的大部分天数，并且连续 2 年以上
B 抑郁发作时存在以下两种以上情况：
(1)食欲不佳或亢进
(2)失眠或嗜睡
(3)乏力或无精打采
(4)自尊心降低
(5)注意力不能集中或丧失判断力
(6)感觉失望
C. 慢性严重的抑郁症状难以很好解释的骚动

引自：美国心理协会．精神病的诊断和统计方法．1994，第 4 版

二、流行病学

（一）抑郁症和心血管病：临床范例

在冠心病患者中，抑郁症的发病率相对恒定在 15%～23%，尽管某些研究存在潜在的方法学缺陷（例如采用一成不变的精神病学诊断工具判断抑郁症的发病率，以及在入院后不同的时间，因为严重的心血管病而除外抑郁症）和方法学上的差别（不一致的研究对象和诊断工具等）。

虽然，冠脉旁路移植术（CABG）后或心力衰竭住院患者的抑郁症发病率尚未完全统计，初步的研究显示，这些患者重度抑郁症的发病率同样升高，甚至更高。对以前就存在心血管病的患者，抑郁症是未来心血管病事件和死亡的危险因素。Frasure-Smith 等的开创性研究显示，在 222 例心肌梗死 6 个月和 18 个月后的病例中，心肌梗死后抑郁症是死亡率有力的预测因素（$P < 0.001$）。甚至在应用多元回归统计方法，除外左心室功能不全和陈旧性心肌梗死的因素后，抑郁症仍为死亡率升高的有意义的预测因素（$P = 0.01$）。在多元回归分析显示，在控制其他有意义的多种预测因素（陈旧性心肌梗死，心功能 Killip 分级，室性期前收缩的频率）后，抑郁症与心肌梗死 18 个月后的死亡率显著相关（$P = 0.003$）。更多新近

的研究也支持这样的结果。确实,在一组1991年至1994年收集的870例心肌梗死后患者中,发现入院期间抑郁症状越严重,其5年心脏病死亡率也越高,抑郁症已经成为评价预后的独立预测因素。抑郁症的程度在生存率方面的意义与左心室功能不全和糖尿病同样重大。其他一些研究者也陆续报道了抑郁症对心力衰竭和冠脉旁路移植术后的预后中有不利影响。然而,尽管有这些发现,还是有一些研究者认为,由于心血管病严重程度的不同,可能对心肌梗死后抑郁症与患者的死亡率之间的关联性起到混淆作用。虽然,许多正面的研究,包括 Frasure-Smith 等的开创性研究已经将病变程度所引起的混淆进行了多元分析,或者对反映疾病严重程度的指标,如乏力和呼吸困难进行了调整,Carroll 和 Lane 还是极力主张在使用多元分析时,尽可能地低估一些混淆的危险因素。

(二)抑郁症是社会抽样调查中患缺血性心脏病的危险因素

诸如重度抑郁症这样的心理障碍是否增加发生缺血性心脏病的危险依然存在争议,并常常被解释为心理疾病者经常伴有其他发生冠心病的危险因素。然而,采用最严格的方法作出的研究(如:前瞻性设计,运用有组织的临床访谈或诊断设备,融入其他危险因素进行分析,如高血压、高胆固醇血症、尼古丁、其他药物的滥用、缺乏身体锻炼以及控制人口因素,如年龄、性别和社会经济状态)始终都显示,尽管不是一致,抑郁症确实是心血管病发生和发展的独立的危险因素。如此庞大的流行病研究,可能会使用自我报道的工具,而非临床访谈,评价心理因素预测心血管病的重要性。这类研究通过前瞻性地随访人物样本,典型地融入大量多危险因素进行分析。这些研究采用"广泛"调查的优势,增加统计学的功效(power),检测抑郁症(不局限于重度抑郁症)对心血管病有无任何"影响"。采用广泛调查有利于揭示抑郁症与心血管病的严重度-反应关系,一系列研究都显示,随着抑郁症严重度的增加,心脏事件相对危险性的等级就升高,为抑郁症在心血管病发展中的影响提供进一步证据。

有关抑郁症和心血管病危险性的大量先前研究被重新接受近期的再分化。作为整体考虑,在最初无抑郁症者,发生心脏病的相对危险1.64(95%可信限范围为1.29~2.08,$P<0.001$),证明抑郁症是心血管病病理生理学表现中的一项独立的危险因素,而非仅仅为心血管病的继发性情绪反应。

三、病理生理学

(一)下丘脑-垂体-肾上腺皮质和交感神经髓质的兴奋性亢进

生物精神病学进展已发现,在单极性忧郁症患者有许多神经化学,神经内分泌和神经解剖学改变。这些改变作为抑郁症诊断的重要辅助指标,其中某些指标可能反映抑郁症患者易患心血管病的重要病理生理学变化。这些指标包括下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)和交感肾上腺的过度兴奋,心率变异性(HRV)降低,血小板受体的变化和(或)复活,炎症前细胞素的分泌增加和因为精神紧张引起的心室不稳定性和心肌缺血(图91-1)。

Cannon在1911年观察到的"战斗或飞行"精神压力反应和Selye在1956年描述的"一般适应综合征",两个主要的成分是HPA轴和交感肾上腺系统。面对压力的反应,下丘脑神经元包含的促肾上腺皮质激素释放因子(CRF),使腺垂体产生的促肾上腺皮质激素(ACTH),β-内啡肽和其他前黑皮素(POMC)的合成和释放增加。许多研究已经证实,在不服药的重度抑郁症患者(如脑积液中CRF浓度升高)HPA轴兴奋性亢进,使促肾上腺皮质激素对促肾上腺皮质激素释放因子的反应下降,服用地塞米松后皮质醇的分泌不受抑制,致高皮质醇血症,尸检发现抑郁症患者的下丘脑和肾上腺肿大以及脑组织中下丘脑促肾上腺皮质激素释放因子神经元的数目比正常人增加。已知,摄入皮质醇会引起高胆固醇血症,高三酰甘油和高血压。其他与类固醇作用有关的动脉硬化还包括对血管内皮细胞的损伤,内膜的损伤和组织正常愈合的抑制。事实上,清晨血中皮质醇浓度升高与青年人和中年人的中重度冠脉粥样硬化密切相关。

许多患有重度抑郁症的患者也表现出交感肾上腺系统的失调。肾上腺髓质和交感神经系统(SNS)共同构成交感肾上腺系统。虽然,中枢神

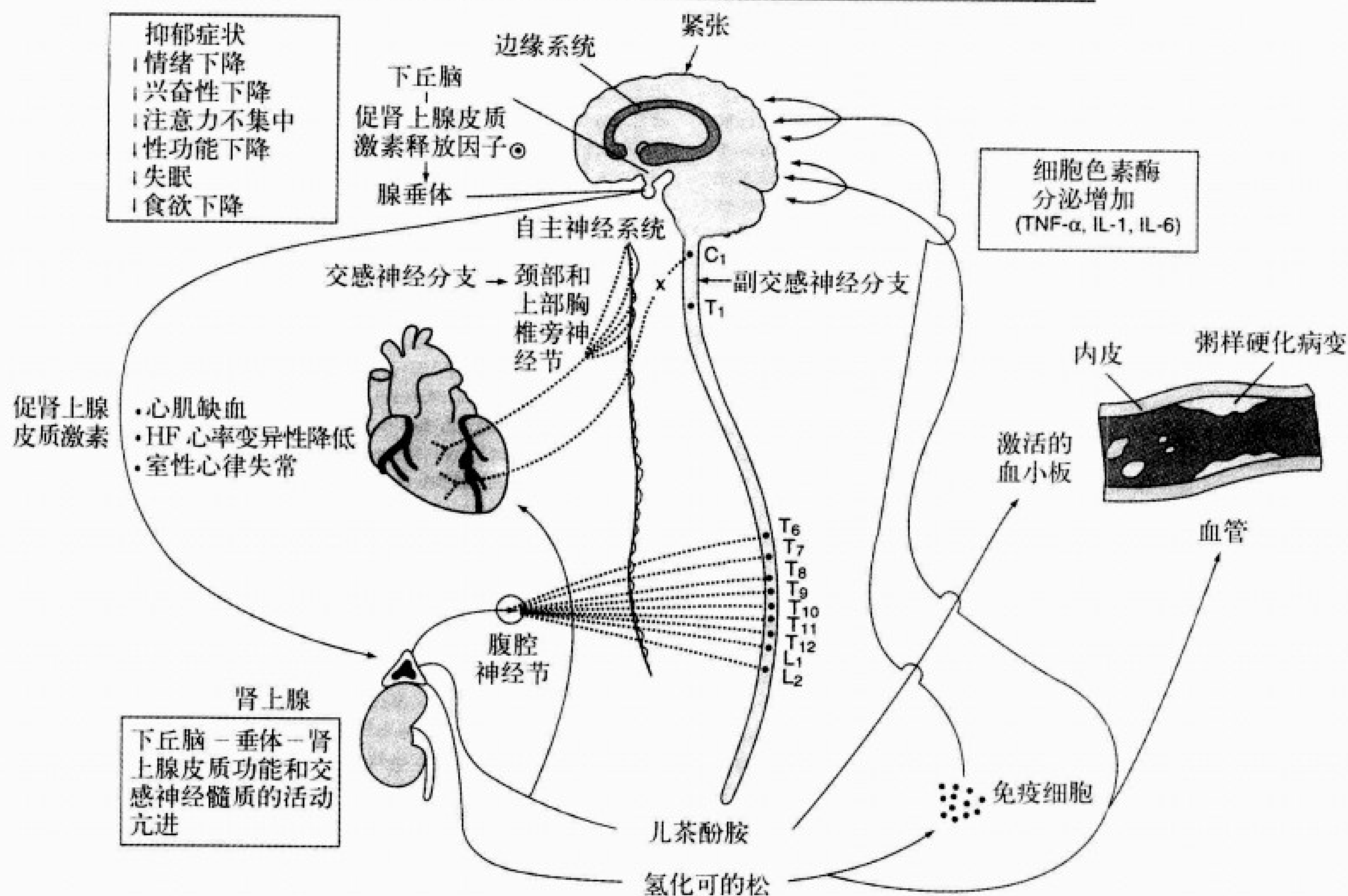


图 91-1　抑郁症可能增加心血管病易感性的病理生理示意图

显示自主神经系统通过副交感迷走神经(X)和交感(从颈部和上部胸椎旁神经节后传出)神经支配心脏。IL-1. 白细胞介素-1；IL-6. 白细胞介素-6；TNF-α. 肿瘤坏死因子-α；摘自：Arch Gen Psychiatry. Copyright (1998), American Medical Association. July, 1998, 55: p 583

C_1. 第 1 颈椎；T_1. 第 1 胸椎；T_6. 第 6 胸椎；T_7. 第 7 胸椎；T_8. 第 8 胸椎；T_9. 第 9 胸椎；T_{10}. 第 10 胸椎；T_{11}. 第 11 胸椎；T_{12}. 第 12 胸椎；L_1. 第 1 腰椎；L_2. 第 2 腰椎

经系统(CNS)对交感肾上腺系统的调节只是部分特征，下丘脑含促肾上腺皮质激素释放因子的神经元可刺激涉及交感神经兴奋性调节的自主神经中枢。中枢神经系统调节中枢的神经冲动控制交感肾上腺系统释放儿茶酚胺。引起交感肾上腺兴奋的一系列生理学和病理学反应，包括体力活动、冠脉缺血、心力衰竭和精神紧张。血浆中的肾上腺素来自肾上腺髓质，而血浆中去甲肾上腺素(NE)的浓度主要反映交感神经末梢对去甲肾上腺素的分泌，剩余的去甲肾上腺素由肾上腺髓质和肾上腺外的嗜铬细胞分泌。周围血浆中去甲肾上腺素的浓度不仅取决于交感神经系统末梢释放的速度，而且取决于突触前末梢的再摄入，局部代谢的减退和多个生理分隔区的再分布。虽然报道的结果并不一致，在单极性抑郁症患者，因去甲肾上腺素分泌过多，而使其血浓度及其代谢产物和尿中浓度升高。抑郁症患者不仅基础去甲肾上腺素浓度较高，而且当抑郁症患者直立时，其血浓度升高的幅度要高于对照组或仅有抑郁症状但未诊断为抑郁症的患者。对地塞米松(DST)不能抑制的抑郁症患者，其基础和冷刺激时的去甲肾上腺素浓度要明显高于地塞米松能抑制的抑郁症患

者。虽然,Veith 等报道,以地昔帕明(desipramine)长期治疗后,去甲肾上腺素的血浓度会升高,但在用三环抗抑郁药(TCAs)治疗后,尿和血夜中去甲肾上腺素及其代谢产物的浓度均下降。所以,交感肾上腺兴奋性亢进,可能是抑郁症的一种状态而非特异性标志,可能反映中枢神经系统释放促肾上腺皮质激素释放因子增加。

交感肾上腺兴奋性亢进通过儿茶酚胺对心脏、血管和血小板的作用,影响心血管病的发展。交感肾上腺的激活直接作用于血小板,而改变循环血小板的功能,儿茶酚胺诱导的血流动力学因素(促进剪切应力),循环血脂和抑制血管二十烷类的合成。花生四烯酸的代谢产物,如前列腺素和白细胞三烯(leukotrienes)具有不同的循环的和止血功能,包括抑制血小板的凝聚,血管收缩力和通透性。血中去甲肾上腺素浓度升高最常发生在年轻的高血压病患者和伴有高心排血量的临界高血压,以后又发展为高阻力性高血压病的患者。甚至血压正常的抑郁症患者也被发现在静息状态,直立后和运动后的心率较正常人快。这些抑郁症患者同时还表现出静息去甲肾上腺素和5-羟色胺(5-HT)浓度升高。所以,在许多严重抑郁症患者中观察到的交感肾上腺兴奋性升高,可能通过儿茶酚胺对心脏功能和血小板的作用来影响心血管病的发展。

(二)心率的变异性(HRV)降低

正如已经被证实的心率对直立的过度反应或心率的变异性降低一样,自主神经系统兴奋性的改变可能代表降低心血管病伴抑郁症患者生存率的另一种机制。在血流动力学指标中,心搏至心搏间的波动是心血管控制系统对自然发生的无数次生理性紊乱的动力学反应,正如心率随呼吸波动一样。因此,心率的变异性是快速评价交感神经兴奋性,副交感神经和肾素-血管紧张素系统功能的敏感指标。心血管的动态平衡需要经副交感神经和交感神经系统,通过压力感受器和化学感受器的传入传出,改变心率、房室传导、收缩力和对周围血管撞击,改变动脉和静脉舒缩张力来完成。心率的变异性是窦性心律时,有效R-R间期的标准差,反映交感神经和副交感神对心脏起搏的相互影响和平衡。心率的变异性的外围的控制主要通过副交感神经的胆碱能迷走神经。中枢性心率控制受下丘脑、边缘系统和脑干调节。大多数中枢神经系统的神经递质参与心率的变异性的调节,包括乙酰胆碱、去甲肾上腺素、5-羟色胺和多巴胺。

心功能良好的正常心脏心率的变异性很高,然而患有严重心血管病或心力衰竭的患者心率的变异性显著降低。在心率变异性降低的患者,急性心肌梗死后猝死的相对危险性明显升高。心率变异性是心肌梗死后众多预后因素之一[如:年龄,左心室射血分数(LVEF)和心律失常的频率]。如果将心率变异性单独考虑,它的阳性预测值不是很高,与心肌梗死后的其他预后因素一样。尽管如此,如将心率变异性与其他预后因素综合考虑,它的阴性预测值精确度可达到临床应用水平。在许多致心律失常的因素中,自主神经的紧张度是最难测定的,因此,我们对心率的变异性的兴趣得以连续。心率变异性的功率谱分析经常被应用,因为心脏周期性功率谱的某些频带与窦房结的自主神经系统控制有关。心脏周期性功率谱上的低频功率谱反映动脉压力感受器对交感神经和迷走神经的调节,高频功率谱反映迷走神经的张力,主要受呼吸频率和深度的调节(如呼吸性窦性心律失常)。心脏周期性功率谱中的超低频和非常低频功率谱(指24h计数超过总功率的90%)的生理机制依然不清楚。在715例心肌梗死后随访4年的研究中,心脏周期性功率谱的某些频带(总超低和非常低)与4年随访中的死亡率明显相关,即使控制其他主要的危险因素以后,也是如此。事实上,非常低频功率谱与继发心律失常的死亡率明显相关。

虽然存在不同意见,抑郁症与非抑郁症患者的对照研究显示,抑郁症患者中高频心率变异性减少。在经冠脉造影证实的冠心病患者中,24h动态心电图中的心率变异性降低,在抑郁症患者比匹配的非抑郁症患者更常见。高频心率变异性减少被认为是副交感神经张力降低的反映,可能使患者偏向于易发室性心律失常和使心血管病伴重度抑郁症患者的心血管病死亡率过高。重度抑郁症患者心率变异性降低也可影响到这些患者的Ω-3脂肪酸而导致缺乏。多项研究不仅证实重度抑郁症患者Ω-3脂肪酸缺乏,而且这些多聚不饱和脂肪酸具有抗心律失常的作用和降低发生室性

心律失常的危险。

一些研究证实在抑郁症得到有效治疗，无论是抗抑郁或认识行为心理学治疗后，心率变异性的降低有改善。然而，因为抑郁症患者心率变异性的复杂和混乱，利用非线性技术特征日益，虽然这种非传统方法的生理意义还需要进一步检查。抑郁症心率变异性降低的改善对预后的重要性依然是一个有趣的研究领域。随后的研究者是否还将继续寻找一种分析方法，它能发现心脏功率谱中，比超低和非常低功率谱更低的频带，判断其在抑郁症患者中的变化（伴或不伴心脏病）仍然不确定。

（三）在血小板受体和（或）再激活中的变化

血小板机制作为引起抑郁症对心血管病危害作用的媒介。Markovitz 和 Matthew 首先提出强化血小板对心理紧张的反应可以激发冠状动脉缺血性事件。血小板活性和心血管病的联系，间接受脑血管和抑郁症研究的支持。在 10 294 例，年龄≥65 岁，为期 6 年的老年人群流行病前瞻性研究中，确定卒中的发病率（经调节年龄、肢体伤残和其他疾病的因素后）在“严重”抑郁症状的患者较“轻度”的患者高 2.3～2.7 倍。在另一项前瞻性研究中，在发生卒中后近 2 周，103 例卒中的患者被评估为重度抑郁症或精神抑郁症。伴严重抑郁症或精神抑郁症的患者，经随访 10 年后的死亡率较无抑郁症的患者高 3.4 倍（$P = 0.007$），即使在控制混淆的变量（年龄，合并的病变，卒中的类型和部位）后，还是如此（$P = 0.03$）。

通过血管壁内皮下组织损伤与血浆凝血因子，主要是凝血酶的相互作用，血小板在止血、血栓形成、动脉粥样硬化的发展和急性冠脉综合征中发挥着主要作用。人类血小板含有肾上腺素能的，血清素激活的和多巴胺能的感受器。通过激活血小板 α_2 肾上腺素能受体，使循环儿茶酚胺增加（> 4 nmol/L），加强了其他激活剂的作用，高浓度时，启动血小板的血栓形成反应，包括分泌，凝聚和二十烷酸通路的激活。在血管内皮损伤以后，血小板和循环白细胞黏附于新暴露的内皮下层。血小板黏附于暴露的胶原质（和内皮下基质的其他成分）和凝血酶刺激血小板激活。这种激活转化了血小板膜 GPⅡb/Ⅲa 复合体进入功能感受器成为纤维蛋白原。激活还伴随血小板储备颗粒内容物的溢出或分泌进入细胞外环境。在血管壁损伤部位激活的血小板加速和局部凝血酶的形成，并且从储备颗粒释放各种产物，包括趋化和促有丝分裂因子，诱导白细胞从血流和血管细胞增生的部位迁移。这些神秘的血小板产物[如血小板因子 4，β-血小板活化专一蛋白（β-TG）和 5-羟色胺（5-HT）]刺激并征募其他血小板，引起不可逆的血小板凝聚，最后导致融合的血小板血栓形成。血小板还可刺激巨核细胞吞噬脂蛋白引起的血管壁损伤，并且通过和产生和（或）释放如血栓素 A_2，血小板激活因子和 5-羟色胺那样的物质引起血管收缩。临床试验已经证实，血小板在血管壁损伤中的重要性；抗凝药在二级预防，延缓动脉粥样硬化的发展和改善心肌梗死预后中是有用的。

作者设法确定是否血小板激活的易感性提高是一种发病机制，通过这种机制，抑郁症在身体健康的年轻自愿者成为心血管病，脑血管病和（或）心肌梗死后死亡率增加的一项显著的危险因素。采用荧光激活的流式血细胞计数设备，发现无其他心血管病危险因素的抑郁症患者，基础血小板活性以及血小板反应敏感性较正常对照组，相对应的、年轻的、身体健康的人增加。再者，另一项研究发现，带有一个以上心血管病危险因素的抑郁症患者，其循环血小板较正常对照组高，这些血小板已经出现不可逆转的细胞脱粒。

的确，心血管病和重度抑郁症为同发病的患者，也可展示血小板活性升高，和非抑郁症、年龄配对的心血管病人比较，血小板分泌的产物 PF4 和 β-TG 显著升高。有趣的是，与健康对照组比较，有消极和对抗情绪的心血管患者，血小板活性增加。虽然，尽管机制、责任机制仍不明，血小板的活性和分泌有助于，至少部分有助于增加抑郁症患者对心血管病的易感性和（或）心肌梗死后的死亡率。

血小板分泌的 5-羟色胺诱导血小板凝聚和冠脉收缩，此作用都要通过 5-羟色胺受体的媒介。宛如冠心病患者经常发生的情况那样，血管收缩尤其发生在正常内皮细胞对血管舒张的反调节机制发生缺陷时。的确，高血压、血浆胆固醇升高、高龄和吸烟是众所周知的发生心血管病的预测因子，而所有这些因子都有助于影响 5-羟色胺

媒介的血小板激活。此外，血小板 5-羟色胺媒介的血小板活性变化，在感情性疾病，最明显的重度抑郁症，也有所论述。在近 20 年来，积累了值得考虑的证据，都支持抑郁症患者存在中枢神经系统和血小板血清素功能的改变的假设。

5-羟色胺媒介的血小板激活会影响到动脉粥样硬化，血栓形成和血管收缩的发展。尽管 5-羟色胺是血小板的一个弱兴奋剂，但是它显著促进血小板对其他兴奋剂的反应，如腺苷二磷酸(ADP)、血栓素 A_2、儿茶酚胺和凝血酶。通过对 5-羟色胺受体的作用，5-羟色胺促进血小板凝聚和内在颗粒产物的释放，及花生四烯酸代谢物对其他低效兴奋剂的反应。当遭遇紧张时，引起 5-羟色胺从渗透的血小板中释放和接触病变动脉壁的血小板激活，低浓度的 5-羟色胺就可诱导的血小板功能亢进。有趣的是，有作者已经报道，抑郁症患者血小板与 5-羟色胺的连接密度增加。此外，这种变化存在病情-依赖性，仅在临床显示病情改善的患者，5-羟色胺的连接密度才回到对照值。通过测定[H^3]丙米嗪(imipramine)连接物以及更多选择的配体[H^3]帕罗西汀发现，抑郁症患者有明显的血小板计数降低和脑 5-羟色胺运转部位减少。5-羟色胺受体连接密度增加和 5-羟色胺运转部位减少，提示抑郁症患者可能特别易感 5-羟色胺媒介的血小板激活和冠状动脉收缩。血小板 5-羟色胺运转部位减少会潜在阻碍周围血小板 5-羟色胺的摄入和储存，使暴露到 5-羟色胺的 5-羟色胺受体数量增加。

在 5-羟色胺诱导的刺激后，抑郁症患者血小板内游离钙离子(Ca^{2+})浓度较对照组明显升高。甚至“最初”的血小板分泌和凝聚对“微弱”兴奋的刺激，如 5-羟色胺的反应或血流增加的反应，都可能使血小板内的钙离子功能性地轻微增加。于是，随着钙离子(Ca^{2+})浓度的升高，基础情况下或在针对凝聚诱导的反应(如直立后)时，抑郁症患者可能较正常人血小板活性增加。最近，抑制 5-羟色胺再摄入至神经元(和血小板)的抗抑郁药，已经能使无论有无心血管病的抑郁症患者，异常升高的血小板活性和分泌正常化。

(四)炎性细胞因子分泌的增加

炎症和炎性细胞因子分泌可能作为引起抑郁症患者发生动脉粥样硬化的媒介。在炎症，感染和其他情况下，细胞内信息多肽，就是已知的由激活的内皮细胞、成纤维细胞、巨噬细胞和单核细胞分泌的细胞因子。虽然细胞因子在急性期的反应中发挥各种效应，炎性细胞因子、白细胞介素(IL)-1、IL-6 和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)刺激产生起源于肝脏的急性期蛋白，如 C 反应蛋白和纤维蛋白原，同样可诱导“疾病”行为。疾病行为是一种非特异性的体征和症状的组合，指对感染和炎症的生理反应，包括乏力、厌食、缺乏快感、心理活动和身体保健活动减少，这些症状与重度抑郁症的症状重叠。也许不足为奇，在许多重度抑郁症患者的 IL-6 随着急性期的反应都会升高，包括纤维蛋白原的升高。大范围、前瞻性、社区为基础的流行病研究报道，临床典型抑郁症患者的炎性细胞因子分泌增加与消耗性症状和抑郁症患者纤维蛋白原升高的联系，未来的研究将探知是否炎症指标能反映抑郁综合征患者心血管病的发病率和与心脏病有关的死亡率。

(五)心肌缺血和心室不稳定性对精神压力的反应

心肌梗死后脆弱的心肌、急性心肌缺血和消极情绪的结合，一直被认为可触发致命性室性心律失常。事实上，Jiang 等对 126 例冠心病患者超过 5 年的纵向研究发现，在冠心病患者中，精神压力诱导的心肌缺血，与此后致命性或非致命性心脏事件的发生率高相关，独立于年龄、基础左心室射血分数(LVEF)和以前的心肌梗死史。这项研究提出，心理压力和发生不良心脏事件之间的关系，依赖于作为中间媒介的心肌缺血。虽然，心肌缺血可能是诱发心室不稳定性最显著的因素，但是也可能有其他因素介入。中枢神经系统(CNS)的控制机制能显著降低心室颤动的阈值。心室纤维性颤动被认为是心脏猝死的基本机制，是心血管患者致死的最常见原因。事实上，不正常的心理压力，通过降低心室易损期的阈值，甚至致颤点，而易于发生异常的心室活动。然而，迷走神经通过直接作用于心室肌，干预交感神经活动而起到抗心律失常作用。提升副交感神经的兴奋性，对由于肾上腺素能张力升高引起的心肌电活动不稳定性具有保护作用。

心理上和身体的事件都能引起紧张反应，通常被认为是机体对干扰生理活动的有害力量的自

我平衡反应。冠心病患者心理紧张会增加心室的异位兴奋性，增加心室纤维性颤动的危险。在紧张性反应和重度抑郁症之间有几个相似之处：这两种情况都会使血压和心率升高，应激能力增强和增加动员储备能量。紧张反应和重度抑郁症都与大脑的蓝斑区和中央扁桃体核这两个重要结构息息相关，而这两个结构都接受含促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)的神经末梢支配。然而，紧张反应和重度抑郁症在某些方面又有所不同。在抑郁症，不能适应通常的反调反应，而使某些正常的应激反应逐步上升为病理状态，导致原本短暂的现象变得持久(如 HPA 轴的兴奋性亢进，或交感肾上腺能的兴奋性亢进)。虽然，许多研究已经将生活紧张事件联系到重度抑郁症的起因，但是某些抑郁症却无疑地为“内源性”的(如它们不存在明显的环境的突然变化)。

Frasure-Smith 等提出，抑郁症使心肌梗死后的预后恶化是通过另一项机制：室性期前收缩(PVCs)。在每小时发生 10 个以上室性期前收缩的患者中，有明显的抑郁症状(Beck 抑郁症计分≥10)的患者，心脏猝死的危险性最高(60%的患者在 18 个月内死亡)，提示心律失常是抑郁症和心脏猝死之间的链接。心血管病伴抑郁症的患者中并发心律失常者并不比心血管病不伴抑郁症的患者多，但是，与抑郁症有关的危险主要局限在有多发性室性期前收缩的患者。不伴有抑郁症，甚至射血分数显著降低的患者，其室性期前收缩带来的危险性几乎并未增加。因而，室性期前收缩对预后的影响更多地与抑郁症有关，而非室性期前收缩本身。即使是室性期前收缩与心肌梗死后的死亡率增加有关，在心律失常控制试验(CAST)中，心肌梗死后室性期前收缩频率得到控制的 151 例患者中，并未减少，实际上是增加了死亡率。所以，为了改善抑郁症伴室性期前收缩患者的生存率，治疗抑郁症可能是必要的。

四、焦虑症和心血管病

流行病学：焦虑症是美国最常见的心理疾病(表 91-2)，其简单的恐怖症最常见(9%)，社交恐怖症也较常见(8%)(表 91-3，表 91-4)。医疗保健机构对成年患者($n=637$)的一项调查显示，10%的患者伴有未经治疗的焦虑症。

焦虑症虽然常见，不幸的是大部分未能得到诊断和治疗。以往所谓的恐惧症(worried well)患者，就是恐惧，心理失衡和广泛性焦虑症的患者，实质性地带来卫生服务利用率的增加，社会对残疾人的负担加重，生活质量降低和健康预后恶化。此外，焦虑和感情疾病的同发病是重要的。根据国家同发病调查的结果，近 60%的重度抑郁症患者有焦虑症。事实上，抑郁症合并焦虑症的患者(或焦虑症并发抑郁综合征)经历情绪，社交的及职能作用的障碍或致残率比其中任一种单独疾病要高。在选择性心导管检查证实的冠心病患者中，随访 1 年后的身体残疾的程度与患者的焦虑和抑郁程度有关，而与狭窄的主要冠脉数目不一致。

表 91-2 国家共病调查(NCS)对以情绪障碍为主要症状的精神疾病(DSM-Ⅲ-R)的调查结果：12 个月发病率

病变	%
任何类型的焦虑症	19.3
任何类型的成瘾症	11.3
任何类型的情绪病变	11.3
非感情性精神病	0.3
任何类型的中枢神经系统病变	30.9

表 91-3 国家共病调查(NCS，对已确诊的焦虑症的调查结果：12 个月发病率

病变	%
单纯恐惧症	8.8
社交恐惧症	7.9
创伤后压力失调症	3.9
广泛性焦虑症	3.1
恐旷症	2.8
心理失衡	2.3
强迫症	<1.0
各种类型的焦虑症	19.3

表 91-4　最常见 DSM-Ⅳ焦虑症的诊断标准

1. 单相恐惧症的 DSM-Ⅳ诊断标准

显著和持续的过度或不合理的恐慌，受存在或者特定目的或预期的情况（如飞行、高地、动物、接受注射，看到血）的暗示

病态性恐惧症在遭受刺激后，几乎总是立即引起焦虑反应，这种反应可以形成情景限度或情景引起的惊恐发作

人（成人）承认这个特点是过度或不合理的

恐惧症的情况是可避免的，或者是忍受焦虑、紧张不安

回避行为，预期焦虑或在担心局势中忧伤，显著的干扰患者的正常生活，职业（或学术）能力，或社交活动或人际关系

或有显著的忧伤大约有恐惧症

2. 社交恐惧的 DSM-Ⅳ诊断标准

明显害怕注意力集中；回避与非家庭成员见面和被别人密切注意

害怕尴尬和屈辱的情形

极度预期焦虑可能是惊恐发作的表现

3. 创伤后压力失调症 DSM-Ⅳ诊断标准

有创伤的经历

再次经历被侵入，悲伤的回忆、做梦、倒叙和在类似的境遇中忧伤

长期回避与创伤相关的刺激

觉醒过度症状的持续

精神混乱持续时间至少 1 个月

4. 心理失衡的 DSM-Ⅳ诊断标准

反复和预料不到的恐惧症发作

加一项或多项下列症状

- 持续顾虑具有更多次发作（预期焦虑）
- 耽心疾病发作的后果或
- 与发作有关的行为（恐惧回避）发生显著地改变

此改变不是由于实质的医疗状况或精神疾病所致

为了诊断，必须包括至少 2 项不可预料的恐惧发作

5. 恐惧症发作的定义

一种强烈的恐惧和不安的时期，至少伴随下列 4 种突然发生的症状

- 心悸或心率加速
- 出汗
- 发抖或颤抖
- 呼吸急促或窒息的感觉
- 憋闷的感觉
- 恶心或腹痛
- 胸痛或不适
- 晕眩，头晕或衰弱
- 现实感丧失或人格解体
- 害怕失去控制或即将发疯
- 寒战或潮热
- 感觉异常（麻木或刺痛感）
- 恐惧死亡

6. 广泛性焦虑症的 DSM-Ⅳ 诊断标准

过度焦虑和不安多日但不超过 6 个月

难以控制的忧虑

功能障碍和(或)哀伤

不能用其他原因解释的症状

(1)体征	(2)心理症状
·烦躁不安或感到激动/紧张	·过度焦虑或忧虑
·乏力	·难以控制的忧虑
·肌紧张	·易怒
	·难以集中注意力或头脑一片空白
	·失眠

引自:美国心理学会．精神病的诊断和统计．第 4 版．1994

焦虑症在心血管患者中的发病率基本上没有得到充分的研究,多数研究集中在二尖瓣脱垂或为胸痛而就诊者。每年因胸痛而行冠脉造影(但是冠脉正常者)的实际患者数就被认为是焦虑症如心理失衡的患者数。然后再分为"非典型性胸痛",这些患者的胸痛实际上是焦虑症和(或)过度呼吸的反应。

然而,一组大型、多城市,包括 875 例基层医疗门诊患者的调查揭示,至少一种焦虑症(心理失衡,恐惧或广泛性焦虑症)在心力衰竭或心肌梗死患者中的发病率为 18% (表 91-5)。焦虑症在住院冠心病患者(如选择性冠状动脉造影,心肌梗死后或不稳定性心绞痛)中的发病率是否升高仍待研究。

表 91-5　基层医疗门诊患者并发焦虑症的发病率(1)

	重度抑郁症(%)	高血压(%)	糖尿病(%)	心脏病(%)
心理失衡	9.4	0.9(2)	1.1(2)	1.2(2)
恐惧症	22.7	5.5(2)	4.8(2)	9.2(2)
广泛性焦虑症	54.1	10.4(2)	11.9(2)	12.4(2)
任何焦虑症	66.3	14.6(2)	15.5(2)	17.8(2)

(1)在过去的 1 年内诊断为充血性心力衰竭或心肌梗死者,对患者的年龄、性别、种族、教育、婚姻、收入、研究地点和每一项医学和心理状况进行调整

(2)根据回归系数,与现在的抑郁症患者的差别有显著意义 ($P \leqslant 0.05$)

引自:Sherbourne,等

少数前瞻性流行病研究(对许多缺血性心脏病公认的危险因素进行控制)发现,焦虑症患者非致命性和致命性心血管病的相对危险性增加,甚至在特定的(单项)恐惧障碍的患者(如:幽闭恐惧和恐病,恐高,恐拥挤或单独外出恐惧)也是如此。在这些研究中显示了一种程度-反应关系,最小程度的焦虑足以使危险升高,提示非临床的或"正常"水平的焦虑都可以在缺血性心脏的发展中起到某些作用。此外,348 CAST 和 CAST Ⅱ 补充的研究揭示,以安慰剂治疗心肌梗死后发生无症状室性心律失常的参加者,在 CAST 试验开始的 4 个月期间,生活紧张事件和高度焦虑可预示死亡率;已除外了如糖尿病和射血分数的生理影响因素。

五、焦虑症的病理生理学

焦虑症的神经与循环学说来自扁桃体核，它是大脑中负责管辖外界刺激产生的情绪变化和储存感情记忆的区域。扁桃体中心核传出通道历经很多重要的大脑结构，包括臂旁核（导致呼吸困难和过度呼吸），迷走神经背内侧核和疑核（激活副交感神经系统）和外侧下丘脑（导致交感神经系统激活）。通过相互连接的神经通路，连接扁桃体至内额叶前部的皮质，特异性焦虑症感知的经验不同；虽然恐惧的症状彼此可以重叠。在心理失衡发作期间，害怕的迫近的死亡；在社交恐惧症发作期间，害怕的是尴尬；在创伤后压力失调症发作期间，外伤的记忆被回忆或再经历；在强迫症发作期间，强迫的理念反复发生和闯入；和在广泛性焦虑症发作期间，焦虑是"漂浮式"的（如：没有特定情况或者触发的条件）。

以前称之为心脏神经官能症，应激性的心脏综合征，战争疲劳症和战士心理失衡都是焦虑症经常伴有的胸痛、心动过速和呼吸困难等心血管病症状。在实验室环境，特别是患有恐惧症的患者，受各种刺激都可引发离散的恐惧症发作，这些刺激包括：乳酸钠，咖啡因，异丙肾上腺素，5-HT受体拮抗药 m-氯苯哌嗪（m-chlorophenylpiperazine，m-CPP），缩胆囊素四肽（cholecyslokinin tetrapeptide，CCK4），吸入富含 CO_2 的气体和自愿的急速过度呼吸室内气体。在这些全然不同的诱导剂中，它们的共同要素可能是刺激呼吸频率并诱发主观气短感觉的能力。虽然，某些研究者已经认为，心理失衡的患者仅仅为对呼吸急促高度敏感，发展成对呼吸急促的不能耐受，在单卵双胞胎中观察到的心理失衡和睡眠期间呼吸频率改变的一致性明显高于双卵双胞胎者，此现象为遗传素质和生物学的异常提供了证据，并为心理失衡基础。

（一）心血管系统的重点

虽然，特异性焦虑症的神经生物学还不能像单相抑郁症那样被充分探索，潜在的神经化学、神经内分泌和神经解剖学的变化不仅被证实，而且有越来越多的深入研究。重度抑郁症或焦虑症患者都会经历同样的症状（如精神运动行为的改变，睡眠障碍，食欲增加和注意力不集中）。此外，在有某些共同综合征的焦虑症和抑郁症患者中，有共同的神经生物学发现，虽然还存在分歧。复习某些焦虑症者的神经生物学特点，随着对引起心血管病的发病机制和（或）心脏病有关的死亡率的关注：HPA 轴的活性，交感神经的兴奋性，HRV 降低和血小板感受器数量和功能的改变。

有限的和不一致的证据提示，HPA 轴活性的改变发生在焦虑症的所有型谱。HPA 轴活性的改变在创伤后压力失调症（PTSD）的患者最常见。几乎在所有的创伤后压力失调症患者的对照研究中，都证实有 HPA 轴活性升高，包括脑脊液（CSF）的肾上腺促皮质激素释放因子（CRF）浓度升高和 ACTH 对促肾上腺皮质激素释放因子的反应迟钝。然而，与对照组比较，作为对低剂量地塞米松（0.5 mg）的反应，创伤后压力失调症患者的血浆皮质醇浓度和 24h 尿皮质醇浓度都降低，并且促肾上腺皮质激素释放因子在脑脊液中的浓度受到更大抑制。有两项研究测定了创伤后压力失调症患者的脑脊液中，促肾上腺皮质激素释放因子的浓度，结果与抑郁症患者中反复报道的完全一致，即促肾上腺皮质激素释放因子在脑脊液中的浓度升高。是否创伤后压力失调症患者经历的心血管病相对危险性增加（或减少）还不知道。在这些研究中，潜在的混淆是在创伤后压力失调症患者中，酗酒，以及吸烟的共发率很高。恐惧症的患者并不出现持久性的 HPA 轴功能改变，对社交恐惧症，广泛性焦虑症和强迫症还需要继续进一步详细检查。

在心理失衡的患者，交感神经髓质的功能已经被集中地研究。如前所述，儿茶酚胺的血浆浓度取决于它的释放、局部代谢降解、神经突触再摄入和在血管外其他空间再分布的速度。为了检查全身以及局部交感神经髓质的动力学，研究者经静脉注入经放射标记的去甲肾上腺素和肾上腺素（EPI）跟踪剂。获得动脉和"动脉化静脉"中内源性儿茶酚胺的标本，进行细胞区域分析，数学的形式将数据分成两舱模型（"整体"对"心脏"或"血管外"对"血管"/血浆）。在基础条件相同的情况下，恐惧症和对照组的整体去甲肾上 腺素的"溢出"（血浆中去甲肾上腺素出现的速度），全身交感神经系统活性的敏感测定是相似的，在实验性精神紧张情况下，这两组患者的释放水平增加的程度

也是相似的。然而，在基础状态下，在恐惧症患者、肾上腺在冠状静脉窦（心源性）的溢出速度显著升高；实验性精神紧张增加整体肾上腺素的分泌，以及恐惧症发作时、肾上腺素突然增加。这类恐惧症患者的肾上腺素增加，可以推测是由于恐惧症发作，肾上腺素分泌的突然增加，启动交感神经的储备，从血浆中摄入的。为了证实这些发现，需要在自发性或药物激发的恐惧症发作期间，针对恐惧症患者心脏病有关的危险性，对心脏和（或）全身交感神经髓质的兴奋性做前瞻性深入研究。然而，根据许多前瞻性群体研究报道（对已认可的缺血性心脏病的其他危险因素进行控制），系统性收缩压升高或高血压病的危险性，会随着焦虑程度的增加而增高。无论如何，有必要对焦虑症和抑郁症或抑郁综合征之间的同发病做进一步研究，以决定是否焦虑症患者中，发生冠心病（或高血压）的危险性增加，独立于抑郁症的作用。

在焦虑症患者中的另一个等待研究的领域是血小板受体的功能，特别是与血管血栓形成后的修复和发病有关的受体。并与重度抑郁症患者比较，精神生物学对恐惧症患者的研究，未检测到5-HT传送器和血小板5-HT_2受体的变化。然而，与对照组比较，恐惧症患者的PF_4和β-TG的血浓度显示与抑郁症患者一样的增加，提供了血小板分泌增加的证据。此外，用阿普唑仑（alprazolam）治疗恐惧症后，血浆中α颗粒特异-蛋白的浓度显著下降。焦虑症已经被假设可能通过动脉粥样硬化斑块的破裂，冠脉痉挛，心室心律失常或房性心律失常触发冠脉事件。惊恐引起的过度呼吸是众所周知的触发冠脉痉挛的原因，又会促使室性心律失常和心肌梗死。

急诊室和心内科医师都熟悉评估患者发生严重胸口不适，再加上巨大的痛苦与焦虑症状，不知这些症状是否与临床心血管疾病有关时，面对的挑战（表91-6）。来自心脏自主控制异常的心血管功能障碍是焦虑症最有说服力的证据。对焦虑症患者的心率变异性（HRV）的检查发现，恐惧症和广泛性焦虑症患者的高频心率变异性降低。正如以前所注意到的那样，心率变异性降低会增加心律失常和心脏猝死的危险性。实际上，这些恐惧症或惧旷症患者，室性期前收缩的发生频率较其他焦虑症和正常人更高。恐惧症（或其他焦虑症）患者是否具有更高的心脏猝死率有待判断。

表91-6 伴有焦虑症的内科情况

· 心血管病：二尖瓣脱垂，冠心病，阵发性心动过速，高血压，低血压病
· 内分泌疾病：甲状腺功能亢进，甲状腺功能减退，糖尿病，低血糖，卟啉症，内分泌肿瘤
· 神经病：偏头痛，一过性脑缺血，颞叶癫痫
· 肺部疾病：哮喘，慢性阻塞性肺病，肺栓塞
· 前庭功能障碍：梅尼埃病
· 感染性疾病：结核，布鲁菌病，人免疫缺陷病毒感染或获得性免疫缺陷综合征
· 药物作用：可卡因滥用，酒精或镇静药戒断，拟交感神经病，咖啡因，谷氨酸钠，谷氨酰铵，酚噻嗪中毒

虽然，所谓的精神病可以对心血管功能产生影响，然而，恐怕未能完全理解的还是心血管病对某些焦虑症的影响。是否心血管异常或功能障碍肯定伴随焦虑症状还是一个颇有兴趣的研究领域（如：心力衰竭恶化伴随恐惧症发病率增加）。心律失常的患者与性别和年龄匹配的对照组比较，自我评定的焦虑积分显著升高。在室性期前收缩和焦虑症或症状之间是否有一种因果关系的生物学机制，或仅作为一种伴随关系存在，依然有待于进一步判断。

当然，焦虑症对心血管病发展和恶化中的意义应该更完整地从抑郁症或综合征的作用来认识。这样的认识才可能使心血管病与焦虑症为同发病的患者，焦虑症状减少和生活质量改善，以及有发明新的治疗方法，以加强心血管的功能的可能。

(二)心血管病患者重度抑郁症和焦虑症的治疗

如同其他内科疾病一样，严重精神病的有效治疗，如重度抑郁症和恐惧症，分别需要通知医疗从业人员，准确的诊断，承担得起的治疗和安全有效的治疗方法。妨碍心理治疗[心理治疗或精神(病)药理学家，肉体的]的因素，包括患者的不合作，社会对精神病治疗的偏见，管理服务的限制，精神病学家和心理学家缺乏，特别是农村地区。然而，对相对年轻而身体健康的个体，以及有内科疾病的患者，治疗焦虑症这种情感的不良影响，预示着对个人的激励，以预防和限制精神病的痛苦，钱财和社会活动能力的丧失。虽然，抗焦虑药和抗抑郁病药在心血管患者中的安全性和有效性依然只是广泛建立在随机的临床试验基础上，但这些药物，特别是新产品，已被常规用于心脏患者。比起焦虑症引起的社会心理功能剧烈下降，这种治疗好像是适当的，并且大量的文献记载正在显示，在一般健康人群，或内科患者中的精神药理学治疗的资料，这些心理治疗药物是安全和有效的。而且，对严重心血管病患者，仍缺乏精神科医生。

许多心脏病人认为，他们持久地“担心”，“缺乏生活乐趣”，或“丧失兴趣”是可理解的(和可治疗的)。然而，根据目前重度抑郁症在心脏患者中的发病率，敏锐的临床医师对重度抑郁症的怀疑指数应该提高。来自第三者的信息(特别是配偶或其他护理人员)经常对发现患者真实的发病程度有启迪作用(如：易怒，与社会孤立，或情绪低落)，包括企图通过酗酒，服药或违禁物品自残。应该对焦虑、恐慌发作(如有)和抑郁综合征进行彻底的评价，包括怀疑涉及悲观的感觉，失望和丧失继续生活的勇气。心脏患者的选择要像其他患者一样受到尊重，应该有礼貌地告知心脏患者及其家属，选择心理治疗和(或)心理药理学治疗对比，抑郁症不治疗的危险性(心血管病有关的发病率和死亡率)。与经验丰富的精神健康专家会诊能有助于抑郁症与功能性或病理性悲伤、谵妄的区别，合并焦虑症(如焦虑症或社交恐惧症)的确定，以及醉酒或撤药综合征和适当情绪反应的识别。

心理治疗和精神药理学治疗心肌梗死后并发重度抑郁症或任何焦虑症的效果(和安全性)正在热切的研究中。由国家心肺血液研究所支持的两项大范围，随机，多中心研究-蒙特利尔心肌梗死的再调整试验(M-HART)(n=1 376)和冠心病强化康复试验(ENRICHD)(n=2 481)发现，社会心理治疗对减少心脏事件或延长存活率方面并不优于常规治疗。然而，在 ENRICHD 试验中，经周密行为心理治疗的个体和小组能有效降低抑郁症状(治疗组减少 57%，而对照组减少 47%)，并且社会支持度改善(治疗组改善 27%，对照组改善 18%)，M-HART 试验中，以家庭为基础的电话监听和社会心理护理对患抑郁症的妇女却是有害的或缺乏社会支持的。以往较小的研究报道已经指出，心肌梗死后成功的心理学治疗主要目的在于减少“心理痛苦”或改变 A 型性格的品质。

于 1989 年，氟西汀(fluoxetine)在美国溴酸西酞普兰(citalopram)在欧洲的应用，十多年来的临床信息已经对选择性 5-HT 再摄入的抑制剂(SSRI)这类抗抑郁药有了清楚的认识。此外，在 20 世纪 90 年代，SSRIs 和晚近的 5-HT 和去甲肾上腺素再摄入抑制剂(SSNRI)，文拉法新(venlafaxine)已替代苯二氮䓬成为治疗焦虑症首选的一线药物。这些新的抗抑郁药使接近 60% 身体健康的抑郁患者的症状显著减少且无潜在药瘾；SSRI 和 SSNRI 已经被美国 FDA 批准，作为恐惧症[帕罗西汀和舍曲林(sertraline)]、社交恐惧症(帕罗西汀)、强迫窘迫症[帕罗西汀，舍曲林，氟西汀，乐服克(luvox)]和焦虑症(帕罗西汀，文拉法新)(表 91-7)的治疗。重要的是应该注意到，虽然它们都是有效的 5-HT 再摄入的抑制剂，SSRI 对其他神经传递素系统也能发挥独特的作用。因而，帕罗西汀是去甲肾上腺素再摄入的非常强有力的抑制药，而舍曲林是多巴胺(DA)再摄入的非常强有力的抑制药。这些药理学特性的临床后果尚不清楚。

表 91-7　常用于治疗焦虑和抑郁症的精神病药物的心脏副作用

类型	心血管副作用	产生副作用的可能机制	其他作用和益处
三环和环类抗抑郁药	直立性低血压	阻断突触后的 α_1 受体	
去甲替林(nortriptyline)			去甲替林的直立性低血压发病率最低
米帕明(imipramine)			
阿米替林(amitriptyline)			
去甲丙米嗪(desipramine)	心动过速	继发于低血压	
氯米帕明(clomipramine)			
多塞平(doxepin)	降低心率变异性	阻断突触后胆碱能受体	尿潴留,口干,便秘,因青光眼所致的视野缩小恶化
曲米帕明(trimipramine)			
普罗替林(protriptyline)	减缓心室内传导	奎尼丁样作用	避免在束支传导阻滞,LBBB,QTc > 44ms 或 QRS > 110 ms(原文为 11ms)的患者中使用
单胺氧化酶抑制药	直立性低血压	抑制 5-HT 和儿茶酚胺的代谢	过量致命
苯乙肼(phenelzine)	高血压危象		需要与无酪胺饮食配合,避免与其他抗抑郁症药和拟交感神经药合用
反苯环丙胺(tranylcypromine)			
异卡波肼(isocarboxazid)			
选择性 5-HT 再摄入抑制药(SSRIs)		阻断突触后 5-HT 受体	过量致命 典型的 SSRIs 副作用:恶心,失眠,性功能障碍,神经过敏
氟西汀(fluoxetine)	窦性心动过缓	不详	需要 8 周来完全清除 CYP450 ⅡD6,CYP450 ⅢA4 酶的抑制药
			FDA 也已批准用于成人和儿童窘迫强迫症(DCO),食欲亢进,儿童抑郁症的治疗
帕罗西汀(paroxetine)	有临床意义的心动过缓	不详	CYP 450ⅡD6 酶的抑制药也已得到 FDA 批准用于社交恐惧症,窘迫强迫症,焦虑症(GAD)的治疗
舍曲林(sertraline)	不详		大剂量抑制 CYP450ⅡD6 酶也已得到 FDA 批准用于恐惧症,成人和儿童窘迫强迫症,外伤后紧张症(PTSD)的治疗

(续 表)

类型	心血管副作用	产生副作用的可能机制	其他作用和益处
乐服克(fluvoxamine)	不详		多种 CYP450 酶的强力抑制药也已得到 FDA 批准用于成人和儿童窘迫强迫症的治疗
溴酸西酞普兰(citalopram)	不详		
草酸依地普仑(escitalopram)	不详		是最有选择性捆绑 5-HT 传送器的 SSRIs
文拉法新(venlafaxine)	过量致心律失常或心脏传导阻滞	不详	对 CYP450 酶无明显抑制已得到 FDA 批准用于焦虑症(GAD)的治疗
	剂量＞300mg/d 使舒张压升高	在突触前抑制去甲肾上腺素的再摄入	副作用的形式与 SSRIs 类似
突触前 α_2 受体拮抗药			
米氮平(mirtazapine)	不详	阻断突触后组胺$_1$受体	低剂量有非常强的镇静作用 体重增加 性功能减退 对 CYP450 酶无明显抑制
多巴胺和去甲肾上腺素再摄入抑制药			
盐酸安非他酮(bupropion)	对已经患高血压病的患者使血压显著升高	去甲肾上腺素再摄入的突触前抑制药	对 CYP450 酶无明显抑制性功能减退 对治疗焦虑症的效果未得到证实 FDA 批准用于尼古丁成瘾的治疗
非典型含血清素制剂			
曲唑酮(trazodone)	直立性低血压	阻断突触后 α_2-受体	镇静,头晕
	心律失常罕见	不详	阴茎异常勃起罕见
萘法唑酮(nefazodone)	窦性心动过缓	不详	除无阴茎异常勃起外,与曲唑酮的副作用类似性功能减退 多种 CYP450 酶强力抑制少有肝衰竭
精神兴奋药			
右旋苯丙胺(dextroamphetamine)	治疗剂量很少发生血压升高或心动过速	释放多巴胺和儿茶酚胺	避免在甲亢,严重高血压,严重心绞痛,快速心律失常的患者使用
哌醋甲酯(methylphenidate)		GABA$_A$受体变构	迅速缓解焦虑症状
阿普唑仑(alprazolam)			
氯硝西泮(clonazepam)			
劳拉西泮(lorazepam)	低血压	GABA$_A$脊髓受体的肌松弛	能引起乏力,共济失调,嗜睡,遗忘和行为失控
奥沙西泮(oxazepam)			过量相对安全 如果不缓慢减少剂量会引起心理和生理依赖和戒断症状
部分性 5-HT 受体拮抗药			

（续 表）

类型	心血管副作用	产生副作用的可能机制	其他作用和益处
钉螺环酮(buspirone)	不详		FDA 批准用于 GAD 的治疗 不成瘾
Ω1 受体拮抗药			
唑吡坦(zolpidem)	不详	增强 $GABA_A$ 受体的功能	镇静，不成瘾
扎来普隆 (zeleplon)	不详		
锂(lithium)	窦房结功能障碍，窦房阻滞，部分年龄＞60岁的患者出现T波倒置，平坦 在心脏患者可致心律失常和心脏猝死		收紧治疗指数(0.6～1.2 mmol/L) 许多药会改变锂的血浓度* 过量致命 针对双相病变患者的情绪稳定药 年龄＞50岁的患者每年复查 ECG

*升高锂浓度的药物：非甾体类抗炎药，利尿药(噻嗪类，依他尼酸，螺内酯，氨苯蝶啶)，血管紧张素转换酶抑制药，甲硝唑(灭滴灵)，四环素。降低锂浓度的药：乙酰唑胺，茶碱，氨茶碱，咖啡因，渗透性利尿药

GABA. γ-氨基丁酸

在抗焦虑药显效前(6～8周)期，可以用苯二氮䓬类药，如劳拉西泮，阿普唑仑和氯硝西泮。这些药显效很快，但只能用于丧失能力的焦虑症状患者的短期(6～8周)治疗。苯二氮䓬类药具有镇静作用，产生步态不稳，记忆力伤害，引发行为抑制困难，对治疗并发的抑郁症状无效，并且，患者有生理(和心理)依赖的危险。

三环和三环结构有关的抗抑郁药在心血管患者的应用应该被限制，因为这些药对心血管系统有很多副作用，包括直立性低血压，心动过速，心率变异性降低和心室内传导减缓(如奎尼丁样作用，见表91-7)。这些抗抑郁药不能用于患有双束支和左束支传导阻滞的患者。正如所预料的那样，随访用药的结果发现，应用三环抗抑郁药的患者发生心肌梗死的危险性要高于SSRIs和非典型抗抑郁药。单胺氧化酶抑制药和曲唑酮一般不会像三环抗抑郁药那样引起心脏传导阻滞，但也可引起直立性低血压。因为它们对心血管系统的潜在副作用较少，也没有药物过量引起的致死危险，使用SSRIs，SSNRI文拉法新(venlafaxine)，或其他非典型抗抑郁药(如盐酸安非他酮，萘法唑酮，和米氮平)治疗伴心血管病的抑郁症或焦虑症患者具有显著的优越性。

已知的SSRIs对心脏的影响仅仅是严重的窦房结率减缓，迄今仅有数例报道。5-HT在血小板凝聚和冠脉收缩中具有重要的意义；被广泛用于治疗重度抑郁症的SSRIs对血小板功能有影响。SSRIs治疗引起止血机制改变的病例报道，结合临床活体研究显示，SSRIs降低重度抑郁症伴冠心病和不伴冠心病患者血小板的活性。尽管对血小板活性高的患者有潜在的好处(如吸烟者)，大范围回顾性研究揭示，SSRIs对心血管并无保护作用，甚至增加上消化道出血的危险，特别是与非甾体抗炎药合用时。相反地，其他研究者并不能证明使用SSRIs的患者，上消化道出血或颅内出血倾向的危险性增加。

因为某些SSRIs可抑制某些P450细胞色素同工酶，可以改变常用心脏病药的代谢。在接受经P450 2D6代谢药物(如脂溶性β-阻滞药和Ⅰc类抗心律失常药：氟卡尼，美西律，普罗帕酮)的患者应慎用抑制P450 2D6同工酶的SSRIs制剂(氟西汀，帕罗西汀，三氟戊肟胺和大剂量舍曲林)。抑制P450 3A4同工酶的SSRIs可增加钙通道阻断药和华法林的血浓度。虽然，抗抑郁药，文拉法新，安非他酮，溴酸西酞普兰和米氮平极少抑制肝P450酶，但它们在治疗抑郁症或焦虑症并发心血管患者的安全性仍然有待于建立。

以安非他酮，氟西汀，三氟戊肟胺，或帕罗西汀做短期治疗后，抑郁症患者的心率变异性无变化。一项随机，双盲，多中心的研究比较了去甲替

林和帕罗西汀在抑郁症伴缺血性心脏病中的治疗作用。这两种抗抑郁药都能有效治疗抑郁症，但不足为奇的是，因为副作用和更多与心脏有关的影响，使许多的用三环抗抑郁药的患者退出研究。SADHART研究，一项随机、多中心、舍曲林(186例)与安慰剂(183例)的双盲试验，旨在评价SSRI在治疗住院不稳定性心绞痛或心肌梗死患者中的安全性和效果。与服用安慰剂的患者比较，舍曲林对左心室射血分数，或室性期前收缩或QTc间期，或其他心脏病参数方面均无明显影响。此外，与安慰剂治疗的患者比较，舍曲林使伴以往一项以上抑郁事件的抑郁症患者的抑郁症状明显改善(72%比51%，$P=0.003$)，特别是对中度或重度以上的抑郁症患者(78%比45%，$P=0.001$)。SADHART研究中，舍曲林的治疗效果与其他口服抗抑郁药在治疗"身体健康"的抑郁症患者中的效果大体一致。那就是，任何可靠的抗抑郁药，只要服用足够剂量，治疗周期在5～6周以上，60%～70%的抑郁症患者，通常都能获得治疗反应(比较治疗前的抑郁程度，抑郁症状改善50%以上)。有限的病例对照研究证据提示，SSRIs有可能减少吸烟者的心肌梗死，但没有前瞻性随机的、对比试验证明，SSRIs治疗能减少未来心脏病的发病率和死亡率。

另一种躯体治疗方法，电休克(ECT)，对80%的单相或双相抑郁症患者有效。电休克治疗抑郁症比药物有更多的优点。对电休克反应的时间是1～3周，而抗抑郁需要4～8周，显然电休克是治疗抑郁症最有效的方法。最近，一项用电休克对伴抑郁症治疗抵抗的中年和老年人的治疗研究显示，80%以上的患者，他们的抑郁症状在治疗后完全缓解。与有可比性的经药物治疗的患者比较，药物治疗的预期可缓解率不超过30%～40%。

电休克是抑郁症伴严重疾病(处在严重热能不足或脱水的危险中)和需要取得临床快速治疗反应的患者的首选疗法。对以前电休克治疗有效，药物治疗无效或不能耐受抗抑郁药物副作用的患者，也应考虑用电休克治疗。患者的正面反应可随年龄的增长，精神病的表现类型(如幻觉和妄想)和紧张性精神症患者而异。

在过去的60年，电休克的发病率和死亡率有了戏剧性地降低。箭毒(curare)和最近的氯琥珀胆碱(succinylcholine)的应用，使整形外科的发病率从20%，降低到成为罕见的并发症。事实上，接受髋关节矫形手术后恢复期的患者也能安全地给予电休克治疗。通过应用短暂的脉冲(而非正弦波)和单侧(而非双侧)电休克后，与认识障碍有关的谵妄和遗忘等并发症也已经降低。

电休克通过用短暂脉冲(近1～2s)电击右顶叶区头皮(右单侧ECT)或双侧颞叶区(双侧)产生一次癫痫发作。这个脉冲激发一次持续近30～60s的全身抽搐性癫痫发作。治疗期间用巴比妥类[如美索比妥(methohexital)，丙泊酚(propofol)或依托咪酯(etomidate)]麻醉，并且用肌肉松弛药，像氯琥珀胆碱作肌肉麻醉。呼吸由呼吸面罩控制，除非需要反复吸引，一般无需插管。

针对大脑结构的磁共振研究显示，无继发于电休克的损害。此外，多数有关电休克带来记忆问题的研究认为电休克治疗后患者存在短暂的记忆缺失。记忆缺失在双侧电休克较单侧电休克增多，记忆缺失直接与电休克的应用次数和刺激强度相关。当某些患者出现持续记忆力减退时，在行电休克期间应密切监测记忆缺失的证据。然而，发生在电休克治疗近期的顺行性和倒转的记忆力问题更常见，且在6个月内完全恢复。

与电休克有关的谵妄相当罕见，然而在神经系统器质性病变的老年人(如Alzheimer's病，帕金森病或MRI显示脑室周围白质的改变)和(或)接受电休克治疗超过8～10次者，发生谵妄的危险性增加。谵妄通常在24h内恢复，并且通过改变治疗方案(如采用单侧而非双侧电极)和每周治疗由3次减至2次，使谵妄的程度减到最小。

直到最近，电休克有关的心脏并发症才造成最为严重的不良反应。在20世纪80年代，电休克引起的死亡在10 000次治疗中仅1例(多数患者每个电休克疗程接受6～10次)，主要因为心脏并发症的结果。与电休克有关的两个主要心脏并发症是：最初，由于迷走神经受刺激引起的心脏停搏；继而，由于肾上腺素释放引起的心动过速和高血压。虽然，患者被麻醉，电休克的电极导入100J(焦耳)以上的能量，刺激癫痫发作，也可以产生对咬肌(治疗期间牙垫保持在一定位置)和迷走神经的直接损伤。对迷走神经的刺激能随之引起

心脏停搏。在迷走神经受刺激的几秒钟内，与全身抽搐发作有关的肾上腺素释放，带来心动过速，高血压和心肌缺血或心律失常的潜在危险。心动过速的时间相对短暂(1～2min)。

易于发生电休克治疗并发症的某些临床情况［如影响中枢神经系统的疾病和(或)心血管血栓系统的疾病］包括：发生在以往6个月间的脑血管事件(CVA)，任何增加颅内压的疾病(如脑肿瘤)，破坏血脑屏障的内科疾病(如脑膜炎)，脑血管或主动脉瘤，心肌梗死，严重的瓣膜病，高度的房室传导阻滞，有症状的室性心律失常，合并不能控制的室上性心律失常和凝血或出血疾病。在电休克治疗时，埋藏式心脏起搏器和除颤器并不发生问题。某些医师宁可将起搏器的按需型改为固定型，电生理学家应会诊决定是否应在每一次电休克期间关闭除颤器的功能。心功能正常的心脏移植患者也能耐受电休克治疗。

电休克治疗在峰值心率达到120～140/min时能够被看作经历一次心脏负荷试验，然而，因为患者被全身麻醉，不能报告症状，如胸痛，电击刺激的心动过速也不能被突然中断。因此，电休克前的准备工作，应包括系统完整的病史复习，对运动耐受性，心绞痛，充血性心力衰竭(因电休克的患者需要接受近1L的液体)或糖尿病，吸烟史和程度，胆固醇的浓度，和其他心脏病的危险因素的筛选。基本的电休克前筛选应包括血清电解质的测定(重点在水合作用状态和钾)，血红蛋白和心电图(ECG)。在心力衰竭和患有肺病的情况下需要进行胸部X线摄影。有背痛病史的患者还应做脊柱的摄影；神经系统的成像被用于判断患者是否存在近期的CVA或神经功能障碍患者中的颅内压升高。虽然，ECT治疗期间用了β阻滞药(见后)，对心血管患者的筛选仍应判断患者是否能够耐受短暂的心动过速和高血压。对患有冠心病的患者，应该用相对比较便宜的活动平板试验进行筛选，而且运动时峰值心率至少应达到120/min。然而，如果接受电休克治疗的重度抑郁症患者是典型的惯于久坐，老年和经常不能胜任任何轻微体力活动的人，多数不能完成活动平板试验，如有可能应申请做更为昂贵的铊双嘧达莫负荷试验。

现代的电休克组合装备了连续的心电图，血压和心率监护设备以及脉冲血氧定量计和脑电图仪记录抽搐的活动。在电休克期间，患者应继续他们的肺(茶碱除外)和心脏的(利多卡因除外)药物。停用茶碱和利多卡因是因为这些药分别会使抽搐时间延长和缩短。除乙酰胆碱酯酶以外，在电休克引导的抽搐期间，因为眼内压升高的缘故，抗青光眼的药物还要继续。糖尿病患者，在电休克治疗的当天早晨不应该用降糖药，以防发生低血糖。电休克之前，患者禁止饮食和饮水，但可以接受静脉内补液，以提高患者的耐受力。除了常用的ECT药物(美索比妥1mg/kg和氯琥珀胆碱0.75～1.5mg/kg)之外，伴高血压，冠心病，心脏瓣膜病和心力衰竭的患者应常规接受预防性药物，以防止发生电休克诱导的短暂高血压和心动过速等心脏并发症。对老年患者和有心脏病的患者，应采用"心脏改良"电休克方案。在电休克期间，拉贝洛尔和艾司洛尔这两种β阻滞药常被用于降低最大心率，平均动脉压和抑制心律失常的频率。拉贝洛尔，一种激活半衰期5～8h的选择性α_1和非选择性β肾上腺能受体阻断药，可以引起明显的低血压。如果拉贝洛尔引起长时间心动过缓和低血压，可用艾司洛尔(常规剂量选择性阻断β_1受体，显效快，激活半衰期为9min)取代拉贝洛尔。然而，艾司洛尔在电休克期间可伴有短暂的抽搐。如果已经用β阻滞药的老年人，仍然出现血压升高，可以加用钙通道阻断药。尼卡地平已经作为首选的钙通道阻断药取代硝苯地平，因为尼卡地平可以经静脉给药，而且作用时间较短。电休克的治疗方案还涉及电休克治疗前适当的保湿，如有可能要停止精神病药物，并且使用抗胆碱药［0.4～0.8 mg阿托品经静脉注射或0.2mg格隆溴铵(glycopyrrolate)］，以降低口咽部和食管的分泌物和预防β阻滞药的应用带来的心动过缓。咖啡因苯甲酸盐(常用剂量120～140mg)可以在电休克时经静脉注射，以维持适当的抽搐间期和不至于明显影响脉搏的峰值速率。在整个治疗过程中，都应该进行连续的血压和心电图监测，还要监测呼吸急促或胸痛。

第三个最常见的心脏并发症是体位性低血压，通常它发生在恢复期，特别在老年虚弱的患者和患有内科疾病伴有自主神经功能紊乱的患者(如帕金森病)。如前所述，应考虑用具有较小的

α-肾上腺能受体阻断的短效的β阻滞药(用艾司洛尔取代拉贝洛尔)和(或)短效钙通道阻断药(用尼卡地平取代硝苯地平)。每次电休克治疗后,要像门诊手术患者一样,让患者恢复1h以上。患者继续在心脏监护下经静脉补液和吸氧,直到患者苏醒并且无直立性低血压(近20～30min)。然后,患者穿上衣服,请他在椅子上坐正,直至他们完全清醒并能饮水(20～30min)。

总之,电休克带来的危害相当于做一次全身麻醉。对老年人和处境危险的患者(伴有大脑结构改变,合并其他内科疾病,Alzheimer病,帕金森病,高龄,服用抗精神病药物),采用单相电极置于右颞叶区和每周2次电休克治疗的方法,可使引起谵妄的发病率能降至5%以下。电休克导致的心脏并发症并非不常见,但用心脏的电休克方案后并发症可以显著下降。虽然,电休克在总体上是一种安全和有效的方法,但对患有心血管病的老年患者,还需要经过特殊训练的电休克护士,精神病科、麻醉和心内科医师多方面的共同努力。

六、未来的研究方向

在冠心病和胸痛待诊的患者中,重度抑郁症和焦虑症的漏诊和漏治是常见的。然而,日益增加的有关重度抑郁症和焦虑症在心脏患者中重要性方面的文献已经积累了20多年。许多文献已经显明,抑郁症及其伴随的症状已经成为心血管病的发展和心肌梗死后死亡的一个主要因素。虽然,目前还缺乏有关冠心病患者和心力衰竭患者焦虑症发病率的资料,但是,焦虑症或焦虑症状增加缺血性心脏病危险性的证据正在进一步积累。有兴趣的研究领域,包括焦虑症对血管血栓系统的可能影响和心血管对焦虑症或焦虑症状,如恐惧症的"相互作用"。虽然,在许多心血管患者中,抑郁症的治疗改善了他们的烦躁不安和抑郁症的其他症状和体征,然而,是否这些药物在焦虑症治疗中仍然安全和有效?许多重要的问题之一就是要回答在心血管患者中,对焦虑和抑郁综合征的进一步和持久的治疗,是否能不仅改善患者的生活质量,还能减少与心血管病有关的患病率,并且延长寿命。对反复发作或比较严重的抑郁症,哪一种治疗方法(心理治疗抑郁或精神药物治疗还是两种方法联合治疗)将最有效还有待判断。治疗方面的研究还可以评价在抑郁症用药后的顺应性与心血管病危险因素改善间的关系。毫无疑问,未来的研究应继续对性别精神病学和精神生物学在心血管病易感性,表现的症状,心血管病治疗(如冠脉旁路移植手术)不良后果的易患性和抑郁症治疗后的反应方面是否存在差别做仔细研究。虽然,妇女比较易患抑郁症,并且,心血管病是美国成年妇女致死的主导原因。但是,抑郁症和焦虑症对心血管病的影响是否具有性别差异的问题,未充分研究,到目前为止的结果,是不一致的。

由于中枢神经系统疾病(焦虑和抑郁症)和周围"终末器官"病变之间存在一定的联系,例如由心脏引发的关于什么是"心血管的"或"精神病的"有趣问题。分子生物学技术对阐明心血管和精神病之间的关系,临床鉴别抑郁症和缺血性心脏病的可能性,分享遗传学易感性轨迹,提供了进一步的机会。特别是在心血管患者中,阐明焦虑症、抑郁综合征和血管血栓系统之间的关系,毫无疑问将导致新的治疗方案的问世,这将不仅改善患者的生活质量,而且还可以潜在地降低他们的患病率和改善远期存活率。

致谢(Acknowledgments)

本研究受到国家健康研究所(Bethesada医师),国家精神分裂症和抑郁症研究联盟的国家研究者奖(Nemeroff CB医师),戴安娜基金会研究奖(Musselman DL医师)的MH-01399,NIMH156617-03,MH-42088,MH-49523和RR-00039基金的资助。我们还要感谢Angelo Brown先生的帮助。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第92章　妊娠与心脏病

John H. McAnulty / James Metcalfe / Kent Ueland

（叶　飞　陈绍良　译　杨兴生　校）

一、与妊娠相关的心脏病的独特性 / 2090
(一)保健重点 / 2091
(二)孕妇的脆弱性 / 2091
(三)胎儿的脆弱性 / 2091
(四)新生儿的脆弱性 / 2091
(五)孕妇的心脏病可能不"典型" / 2091
二、正常妊娠期间心血管的适应性 / 2091
(一)静息状态下的血流动力学改变 / 2091
(二)运动时血流动力学的改变 / 2092
(三)血流动力学改变的机制 / 2093
三、心脏病的诊断 / 2094
(一)临床评估 / 2094
(二)诊断性研究 / 2094
四、妊娠与心血管药物 / 2094
(一)利尿药 / 2094
(二)正性肌力药物 / 2095
(三)肾上腺素能受体阻滞药 / 2095
(四)钙通道阻滞药 / 2095
(五)抗心律失常药 / 2095
(六)血管扩张药 / 2095
(七)抗血栓形成的药物 / 2095
(八)麻醉药物 / 2096
五、心血管综合征的处理 / 2096
(一)低心排综合征 / 2096
(二)充血性心力衰竭 / 2096
(三)血栓栓塞的并发症 / 2096
(四)高血压 / 2096
(五)肺动脉高压 / 2097
(六)心律失常 / 2097
(七)发作性意识丧失 / 2098
(八)心内膜炎 / 2098
(九)外科 / 2098
六、特定类型的心脏病 / 2098
(一)风湿性心脏病 / 2098
(二)瓣膜病 / 2098
(三)先天性心脏病 / 2099
七、心肌病 / 2101
(一)肥厚型心肌病 / 2101
(二)冠心病 / 2101
(三)心脏移植后的妊娠 / 2101

妊娠改变心血管系统和心脏，反之，先天性或获得性的心脏病也影响妊娠。为了能使孕妇获得最佳的照顾和治疗，了解正常妊娠期间心血管的变化是非常重要的。妊娠期间没能认识到或治疗的心脏病，将给母亲和孩子带来非常不利的影响。

一、与妊娠相关的心脏病的独特性

患有心脏病的妇女怀孕时，有一些很重要的问题值得重视，列举如下：

(一)保健重点

关于母亲和胎儿，一方的健康状况对另一方有很重要的影响。胎儿的健康状况总是被关注的，但母亲的安全也应该是保健重点。理想情况下，母亲应避免服药、诊断性检查或外科手术。如若关系到母亲的安全，上述方法仍然可以采用。

(二)孕妇的脆弱性

虽然心脏病的诊治方面已有了很大的进展，但妊娠仍使母亲处于危险状态。妊娠的正常血流动力学变化可能导致残疾或死亡。有些心血管异常的危险性极大，而有必要建议她们避免或终止妊娠（表 92-1）。情绪的不稳定对有心脏病的妇女也是一种威胁。误解和忧虑常见，重要的是应当使孕妇及其家属知情而不紧张。

表 92-1 心血管异常处理导致孕妇和胎儿危险性增加

忠告：避免或终止妊娠
肺动脉高压
扩张型心肌病合并充血性心力衰竭
马方综合征合并主动脉根部扩张
发绀型先天性心脏病
忠告：妊娠咨询并密切观察病情
瓣膜修补
主动脉缩窄
马方综合征
无症状的女性扩张型心肌病患者
梗阻性病变

SOURCE：Modifide from McAnulty JH. Morton MJ, Ueland K. The heart and pregnancy. Curr Probl Cardiol1988；13：589－665. Reproduced with permission from the publisher and authors

(三)胎儿的脆弱性

胎儿完全依靠母体持续提供营养和氧气。母体也必须排出胎儿新陈代谢的产物和热量。母亲对胎儿的贡献是超常的，但是如果为了母体自身的安全，而需要血液重新分布时，则首先从子宫转移出血液。如果孕妇没有心脏病，即使在体力或精神负荷下，供应胎儿的血液也是足够的。然而对于有心脏病的孕妇来说，子宫的血流可能已经减少，加重了子宫血供不足的可能性。对母亲心脏病的治疗也可能会危害胎儿。诊断性的研究、药物或外科手术会增加胎儿的伤亡，导致畸形或影响胎儿生长。

(四)新生儿的脆弱性

应关注母亲是心脏病的新生儿的健康。可能是由于妊娠期间子宫血流处于边缘状态，或用以治疗母亲心脏病的药物效果延迟的结果，使新生儿较脆弱。另外，在有先天性心脏病父母的存活婴儿中，先天性心脏病的发病率增高。如果孕妇的心脏病太重而影响哺乳，早期婴儿的营养可能受到损害。即使母亲能胜任哺乳，心血管药物可能通过母乳传送至婴儿体内。最后，因为许多种心脏病的预期寿命显著缩短，故婴儿有失去父母的危险。

(五)孕妇的心脏病可能不“典型”

有心脏病的妇女怀孕后，可能患一种近 50 年内才有的新心脏疾病。她们有了“机械性改变”心脏病；虽然，已经有了许多有关外科(或导管)技术改变心脏方面的新知识，但仍有许多尚未知晓。最好不要认为以往的病变已经被机械性“纠正”了，因为总有一些残余疾病。

二、正常妊娠期间心血管的适应性

母体适应怀孕的变化包括显著的心血管改变。可以部分解释为何一些心血管异常患者难以耐受妊娠；即使是正常的妊娠，也会导致一些症状和体征。仅凭这些症状和体征可能很难与心脏病作鉴别。

(一)静息状态下的血流动力学改变

妊娠期间，静息状态下心排血量的增加超过 40%。妊娠早期心排血量就开始增加，至 20 周时达最高水平(图 92-1)。妊娠的后半阶段，由于子宫的增大，减少了下肢静脉血的回流，导致体位对心排血量的影响更显著。与左侧位所测得的值比较，仰卧位和站立位时的心排血量分别下降 0.6L/min 和 1.2L/min。通常不会引起或仅有很轻的症状；但在一些孕妇，长时间的仰卧，由于侧支循环发生不良，可导致症状性低血压。此症状称为“妊娠卧位低血压综合征”，可通过改变体位而纠正。

血流动力学的改变伴随或引起心排血量(CO)的急剧变化(图 92-2)，心排血量是心率乘每搏血量的乘积。早期，心排血量主要是随着每搏量的增加而升高，20 周后，由于胎儿长大，腔静脉回流受阻和静脉床扩张的增加，每搏量逐渐下降。心率的逐渐增加贯穿整个孕程，至分娩时，超过未孕时水平的近 25%。

心排血量与平均血压直接相关，与全身血管阻力成负相关。妊娠早期血压下降，随后逐渐恢复到未孕时的水平。全身血管阻力的下降更明

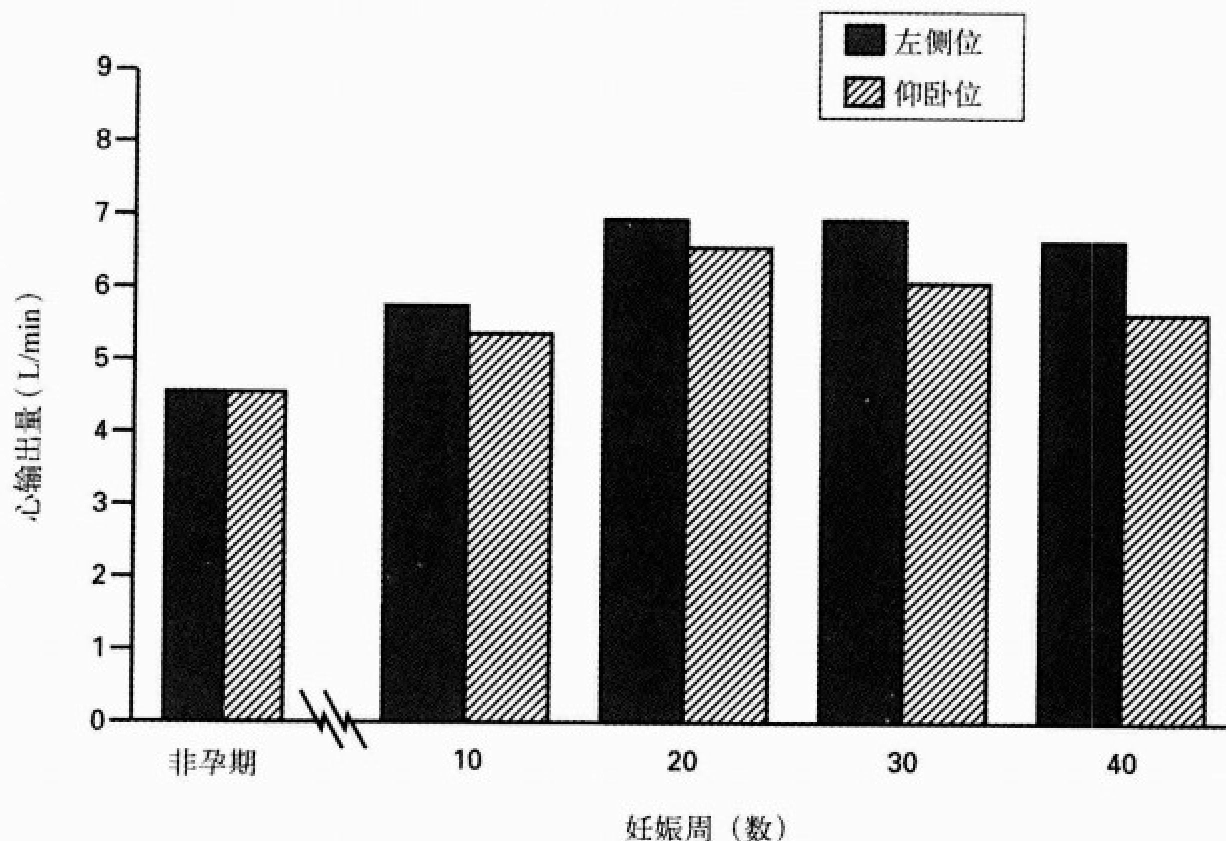


图 92-1 妊娠和没有妊娠时仰卧和左侧位测量的心输出量

显,20 周时可降低到未孕时静息状态下的 2/3,于妊娠后期逐渐升高,但直到分娩后的数周,仍未达到未孕时的水平。

最后,CO 相当于耗氧量除以体循环中动静脉血氧差。怀孕早期 20 周内,母亲的耗氧量(包括她的胎儿)增加 20%,稳定增加至分娩时,超出未孕时水平的 30%左右。这是由于母亲和胎儿新陈代谢增加的需要。心排血量的增加更早于耗氧量的增加,整个妊娠过程中,早期动静脉血氧差别不大,而后,胎儿从母体摄取氧量逐渐增加,分娩时,体动静脉血氧差超过未孕时的水平。

分娩开始时,仰卧位的心排血量增加到 7 L/min,而每次宫缩,使近 500ml 的血液挤入中心静脉系统,以及心率的增加,使心排血量进一步增加到 9 L/min。硬膜外麻醉可使心排血量降至 8 L/min,全身麻醉会降低更多。分娩后,心排血量短暂地增加到 10 L/min(剖宫产产妇为 7～8 L/min),分娩后数周内很快降低到接近正常、未孕时的指标。心排血量轻度的增高可持续 1 年。双胞胎、三胞胎母亲的心排血量增高的幅度略高于单胞胎的母亲。

血流的分布受局部血管阻力改变的影响(图 92-3)。血管阻力的改变目前仍未完全了解。有希望的是,假如以往对器官血流的估计准确,新的影像形态学可以让我们了解。在妊娠的头 3 个月,肾血流量增加近 30%,而后的妊娠期间内,维持原状或轻度下降;未孕时的乳房血流量通常低于心排血量的 1%,而分娩时可接近心排血量的 2%;皮肤的血流量增加 40%～50%—— 一种散热机制。

未孕妇女的子宫血流量接近 100ml/min(心排血量的 2%),分娩时增加到 1 200ml/min,接近母体供应双肾的血流量。妊娠期间,子宫血管达到最大舒张状态,血流的增加取决于母体动脉压和血流量的增加。激动、热、焦虑、运动和静脉回流的降低均可减少子宫的血流量。内源性儿茶酚胺、血管收缩药物、母亲的机械肺通气和一些麻醉药可引起血管收缩,一些麻醉药还可引起先兆子痫和子痫,从而降低子宫的灌注。虽然健康妇女子宫的血流也可能受到限制,但已患有心脏病的孕妇子宫血流的转移则更应关注。

(二)运动时血流动力学的改变

孕妇对运动的血流动力学反应。坐位时任何水平的运动,心排血量均高于未怀孕妇女,较低的运动量就可达到最大的心排血量。在未怀孕妇女,与没有训练的人相比,在培训或训练中,运动

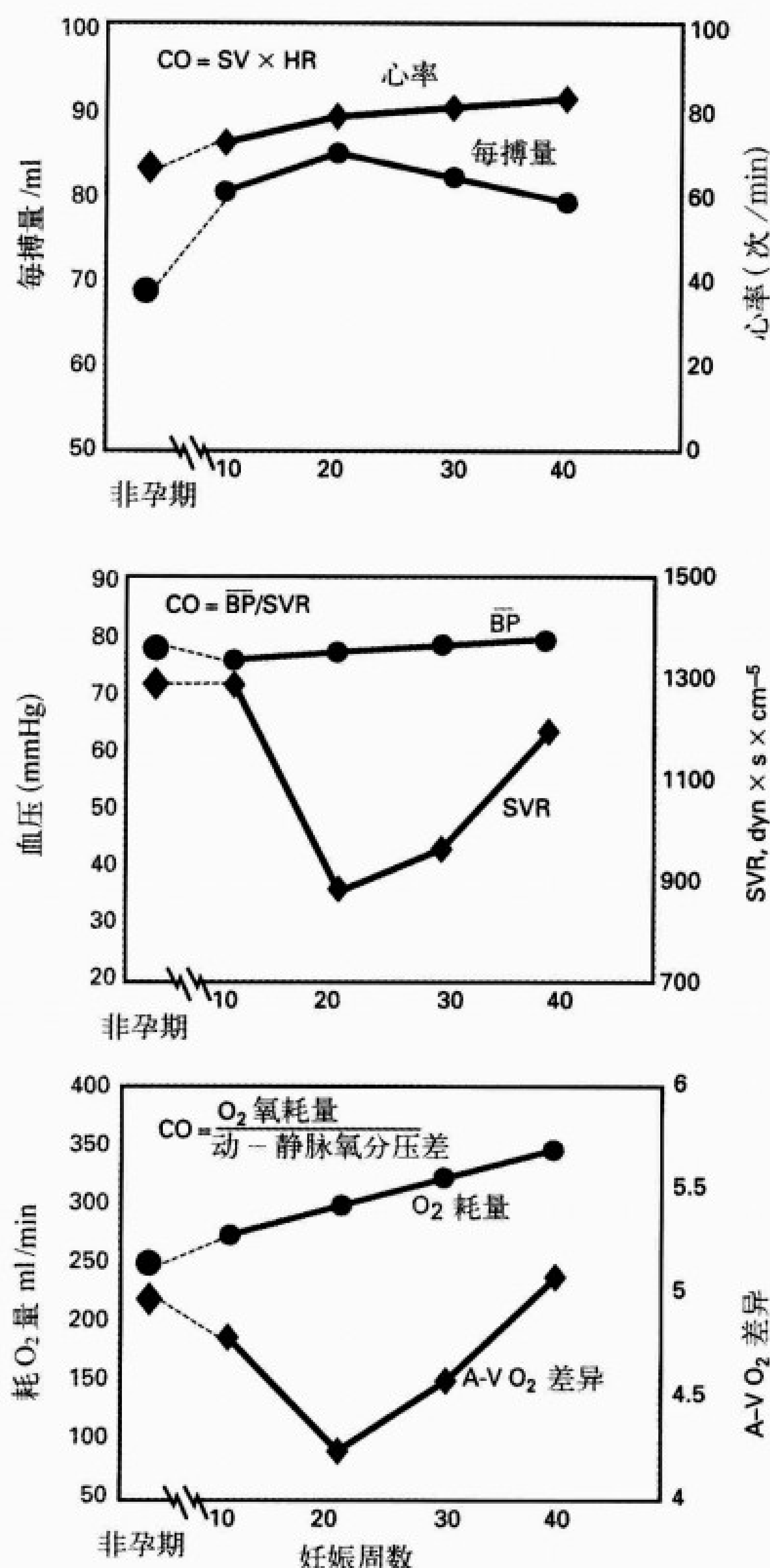


图 92-2 心排血量的急剧变化亦随着或引起血流动力学的改变

可以显著提高心搏量，而心率的增加则较少。而在怀孕期，未见到这种训练的效果，可能是因为下肢静脉受压和静脉扩张的增加，导致心搏量增加受到限制。

有心脏病的母亲怀孕期内的运动，是否比非怀孕期带来更多的危险或益处，仍尚不了解。运动确实影响胎儿。在动物模型中，母亲的运动使子宫血流减少；在人类，已知运动的种类影响母体

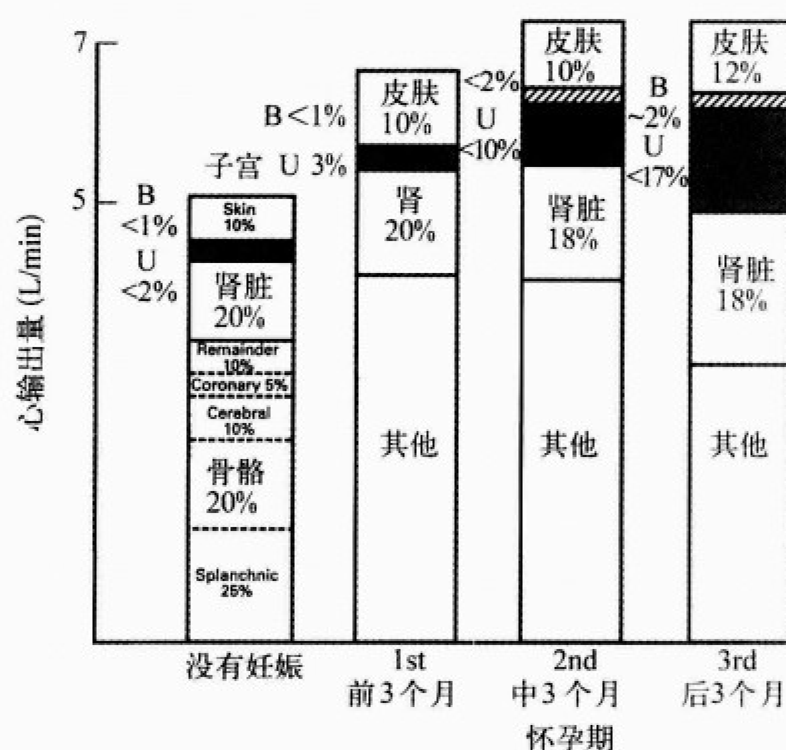


图 92-3 血流的分布是受局部血管阻力的改变而影响

B. Breast，乳腺；U. Uterus，子宫

的血流动力学和子宫的灌注；例如，最大运动量的游泳，相对同样水平的自行车运动而言，很少引起胎儿心动过缓（一种子宫血流的标记）。另外，怀孕期内规律的有氧持久运动与出生时新生儿体重低有关。这种减少主要是由于新生儿脂肪量的降低，它是否有害尚不清楚。

站立位工作的母亲生出的婴儿，在出生时可能异常的小。虽然这种长期的影响尚不清楚，但与运动和立位工作间相关的意义对有心脏病妇女可能更大。在美国，随着娱乐性运动热情的增加，与运动和对胎儿影响相关的问题，变得更重要了，虽然尚没有足够的数据支持健康的孕妇应避免娱乐性运动，但对患有心脏病妇女，仍建议运动量应保持在不引起症状的水平。

（三）血流动力学改变的机制

血流动力学适应妊娠的机制尚未完全了解，可能部分由于血容量的变化。整个妊娠期间全身水容量稳定增加达 6～8 L（大部分为细胞外液）；分娩时，由于钠潴留导致过度积聚的钠达到500～900mmol。怀孕的前 6 周，血浆容量增加，至 6 个月时接近最大，达正常的 1.5～2 倍，此后一直持续整个孕期。红细胞数量也增加，但与血浆容量增加的程度不同。所以，血细胞比容降低，但罕见<30%。24～26 周时，血液稀释达高峰，之后血

细胞比容逐渐回升。

妊娠时,血管的改变也引起血流动力学的变化。动脉顺应性增加。虽然静脉血管张力增强,但静脉容量也增加。这些变化有利于维持正常妊娠血流动力学状态;同时也有不利的一面,发生于女性的血管事件更常见于妊娠期。另外,静脉的改变可以部分解释妊娠期间高发的血栓栓塞症。

心脏内在的改变也可解释某些血流动力学的变化。心搏量增加了近25%,而射血分数没有改变,因此心脏是增大的(因为射血分数是每搏量/舒张末期容量)。因为左心室舒张末期容量增加和收缩期容量变小,不足以解释射血分数的持续不变,心脏一定是重塑了。假如这样的话,妊娠期间心肌量仅增加10%~15%,左心室的顺应性也有改变。

所知的这些改变的真实原因尚不清楚。肾素-血管紧张素-醛固酮系统、再生长激素、前列腺素、一氧化氮(NO)、心房利钠肽之间复杂的相互作用导致体液和钠的改变。目前,循环类固醇激素水平的增加似可满意地解释血管和心肌的变化。

三、心脏病的诊断

(一)临床评估

妊娠期间,心脏病的识别和确定常常较困难。一些提示心脏病的症状,包括疲乏、呼吸困难、端坐呼吸、足部水肿和胸部不适也常常见于心脏正常的孕妇。虽然她们应考虑心脏病的可能,但如果呼吸困难或端坐呼吸呈进行性发展,或出现了咯血、运动时晕厥,或与劳力明显相关的胸痛时,更应注意心脏病。一个正常孕妇也会出现包括足部水肿、肺底啰音、第3心音、收缩期杂音和颈静脉搏动明显等一般的体征(见第12章),但不会出现发绀或杵状指、响亮的收缩期杂音(3级或更响),心脏扩大,第2音固定性分裂,或胸骨左缘抬举样搏动和P_2亢进。妊娠期间舒张期杂音不常见,除外正常的舒张期成分如静脉的翁鸣音或乳内动脉的血流音(乳内动脉杂音),它常常意味着心脏病。

(二)诊断性研究

妊娠期间,最好根据病史和体检来评估心血管状况,偶尔需要诊断性试验。而所选择的试验,应考虑对母亲和胎儿的风险,检查者所具有的随着妊娠变化的临床经验,以避免误诊,以及伴随的焦虑、不安和不必要的开支。

1. *多普勒血流超声心动图检查* 运用多普勒来评估血流的超声心动图检查是安全的(对母亲或胎儿没有已知的危险),诊断上是有用的,惟一需要考虑的是否被滥用、经费和潜在的误诊(见第15章)。

2. *放射线照射* 所有的放射线照射都应避免,尤其是在怀孕早期。放射线可增加胎儿器官形成异常或儿童期间发生恶性肿瘤的危险,特别是白血病。如若必须检查,应尽可能地延长到怀孕后期,照射应保持最小剂量,胎儿必须有最好的防护(见第14章)。每位育龄妇女在X线检查前应被问及是否怀孕,胎儿的曝光剂量小(估计在10~1400μGy),尚无先天性畸形或肿瘤的增加报告。假如已经行胸部X线检查,这些信息可以告知担忧的父母。

3. *心电图检查* 心电图检查是安全的。怀孕期间的ST-T改变,较平时更难解释;下壁ST段下移很可能是正常怀孕的结果。怀孕期常有QRS电轴左偏,但电轴极度偏离(−30°)提示心脏病(见第13章)。

4. *放射性核素检查* 虽然许多与白蛋白结合的核素,不会影响胎儿,但核素可能与白蛋白分离而伤及胎儿。所以应避免这类检查。偶尔,怀孕期必需做肺通气/灌注扫描或^{201}Tl心肌灌注扫描,估计胎儿的照射剂量也很低(400μGy)(见第19章)。

5. *磁共振成像检查* 尚无怀孕期应用磁共振成像检查对胎儿有副作用的报道。安装起搏器或除颤器的孕妇禁用(见第21章)。

四、妊娠与心血管药物

几乎所有的心脏用药均可通过胎盘,并经乳腺分泌。因为,对任何药物的认识都不完全,故最好不用。如果,为了母体安全必须用药,则不可停止药物治疗。

(一)利尿药

对限制钠盐未能控制的充血性心力衰竭,应该使用利尿药,它是治疗高血压的一线用药。没有一种药物是明确禁忌的;噻嗪类和呋塞米应用

的经验最丰富。利尿药不应用于预防毒血症或治疗足部水肿。

(二)正性肌力药物

怀孕并没有改变洋地黄类药物使用的适应证,胎儿血清药物水平接近母体。服用相同剂量的地高辛时,孕妇血清药物水平常低于非怀孕期。由于洋地黄类药物对子宫肌层的作用类似于对心肌的正性作用,可能会缩短妊娠和分娩。

当需要静脉内使用正性肌力药物或升压药物时,可使用标准药物(多巴胺、多巴酚丁胺、去甲肾上腺素),然而由于此类药物可增加子宫血流的阻抗和可能刺激子宫收缩,而对胎儿有危害。麻黄碱至少在动物模型上未显示出对子宫血流有不良影响,是一种适当的血管加压药。

关于磷酸二酯酶抑制药(氨力农,米力农)的安全性和有效性,还没有可靠的资料。

(三)肾上腺素能受体阻滞药

观察发现β受体阻滞药可能会减少脐带血流,诱发早产,导致胎盘小面积梗死,并有与使用药物相关的,婴儿体重低的潜在风险。但是,大量的孕妇使用β受体阻滞药并未发现不良反应,故通常临床使用的指征是合理的。所有已知的β受体阻滞药均可通过胎盘,在人类并可从乳腺分泌致乳液,在胎儿或新生儿体内可达到显著的药物水平。近来注意到,母亲在怀孕早期使用阿替洛尔(氨酰心安)可能会导致婴儿低体重,应改用β_1受体阻滞药。如果怀孕期间使用了此类药物,除了适当地监测胎儿的心率外,分娩后应立即监测新生儿的心率、血糖和呼吸状况。

使用α受体阻滞药酚苄明和酚妥拉明的经验较少。可乐定、哌唑嗪和拉贝洛尔(柳胺苄心安)已用于治疗妊娠期高血压,没有发现明确的有害作用。

(四)钙通道阻滞药

二氢吡啶类药物(硝苯地平、尼卡地平、isradipine、非洛地平)是有效的抗高血压药物,并能降低后负荷,对胎儿或新生儿无不良反应。如果需要使用非二氢吡啶类的药物,维拉帕米是首选。钙通道阻滞药也可引起子宫松弛,为此目的可用硝苯地平。

(五)抗心律失常药

妊娠期间偶然需要房室结传导阻滞药,可使用地高辛,β受体阻滞药,或钙通道阻滞药。早期报道支持,腺苷可作为安全使用的房室结阻滞药。一般规则是,对于任何患者,最好避免使用标准的抗心律失常药。在妊娠期也是如此。只有在反复发生的心律失常或为了母亲的安全时方可使用。然而,仍然缺少足够的资料表明这些药物,是否会增加胎儿或幼儿的危险。如果需要静脉内药物治疗,利多卡因或普鲁卡因胺可作为一线用药,静脉内使用胺碘酮的经验未见报道。

如果需口服抗心律失常药物治疗,开始仍以奎尼丁为宜,由于其应用时间较长,也是最常用的,对胎儿无明确不良反应。应用普鲁卡因胺、双异丙吡胺、美西律和dofetilide的资料较少。氟卡尼和索他洛尔常被用于母亲,以治疗胎儿的心律失常;这些临床经验显示,用于母亲心律失常的治疗似乎是合理的。早期应用胺碘酮的资料表明,胎儿甲状腺功能异常的发生率为10%,并有增加胎儿流产和畸形的可能性。因此,除非为了母体或胎儿的安全,应避免使用。

(六)血管扩张药

当处理高血压危象或需要紧急降低前、后负荷时,硝普钠是可选择性血管扩张药。虽然妊娠期间使用硝普钠的资料较少,对是否可用仍有争议。但由于该药的高效性、立即起效和易于滴定掌握;药物停止使用后即刻效果消失,故仍推荐使用。应关注的是在胎儿体内可检测到这种药物的代谢产物——氰化物。这在人类尚不能证明是个大问题。因为有此代谢产物,应尽可能限制使用时间。另外经静脉途径治疗用药,也可选择肼屈嗪、硝酸甘油或拉贝洛尔。

高血压、主动脉瓣或二尖瓣反流,或心室功能障碍的孕妇,需要长期降低后负荷。可选择钙拮抗药、肼屈嗪和甲基多巴,没有对胎儿不良反应的报道。

血管紧张素转换酶抑制药(ACEI)有增加胎儿肾脏发育异常的危险,故孕妇禁用。一些个案报道显示,血管紧张素Ⅱ受体拮抗药有类似的问题,在没有更多有效的数据出现以前,应尽量避免使用。

(七)抗血栓形成的药物

长期使用华法林,显著性出血的每年发生率为1%~5%。华法林能透过胎盘,妊娠头3个月

内(尤其是7～12周)服用,胎儿的畸形发生率为5%～25%,称之为"华法林胚胎病综合征"(面部畸形、视神经萎缩、指趾畸形、上皮改变和心理障碍)。该综合征可能与剂量相关,一项研究提示,只有>5mg/d的剂量才会发生。妊娠期间任何时候服用华法林,都有增加胎儿和母亲子宫出血的危险。

自行皮下注射大剂量普通肝素(16 000～24 000U/d)是可行的选择,这种药物不能通过胎盘,积累的数据表明与标准肝素相比,目前较昂贵的低分子肝素同样有效、更易于使用(每日1～2次无须随后连续的验血)与标准肝素同样安全。虽然为预防静脉血栓形成已有了评估,但它对于有机械瓣膜的患者,防止血栓形成的价值还有待证实。

当需要抗凝治疗时,建议妊娠前3个月使用普通肝素和近来更常用的低分子肝素,随后的5个月使用华法林,于产前和分娩时再恢复使用肝素治疗。虽然这种方法已成功地应用,作者更支持怀孕期间避免使用华法林;尤其是当孕妇或其家属能够在家使用肝素治疗时。

抗血小板药物增加母体出血的机会,而且它们可通过胎盘。已证实阿司匹林与流产的发生率增加相关,并可导致胎儿生长迟缓。它阻止前列腺素的合成可导致胎儿期间动脉导管关闭。然而,它已经被经常使用,甚至在一些特别指征时推荐使用,如预防先兆子痫。这种取舍很难评估,故除非必需,应避免使用阿司匹林。怀孕期间使用双嘧达莫、氯吡格雷或血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗药的疗效还没有可用的数据。

(八)麻醉药物

怀孕期间,手术的和分娩时的麻醉,对有心脏病的孕妇会产生不利的影响。大多数病例,腰部硬膜外麻醉,阴部神经阻滞,可有效的减少疼痛到最低程度,很少导致血流动力学损害。

五、心血管综合征的处理

任何类型的心脏病均可发生心血管并发症,每个患者的处理必须个体化,但有些建议可能适用于大多数患者。

(一)低心排综合征

对于任何患者,低心排综合征都是一个恶兆,尤其是对孕妇。虽然必须认识到一些潜在性的可治疗的因素,如心脏压塞或严重的瓣膜狭窄等,但低心排综合征最常见于血容量不足。应尽可能防止,一旦认识到,应马上纠正。虽然应关注所有孕妇,但对于有血流受限制性病变的患者,容量不足尤为危险,例如肺动脉高压、主动脉或肺动脉瓣狭窄、肥厚型心肌病或二尖瓣狭窄。表92-2列出了预防或治疗中心血容量下降的方法。

表92-2　预防中心血容量下降的方法

方法
体位
左侧位45°～60°
特伦德伦伯(氏)卧位,即垂头仰卧位10°
长统袜
为保障外科手术前负荷容量,输注1 500ml的无糖生理盐水
药物
避免使用血管扩张药
经补液无反应的低血压者应用麻黄碱
麻醉药(必要时)
局部:多次小剂量的药量注射
全身:强调使用苯二氮䓬类和麻醉药,低剂量吸入剂

(二)充血性心力衰竭

妊娠期间充血性心力衰竭的处理,除了禁用血管紧张转换酶抑制药(ACEI)和血管紧张素Ⅱ受体拮抗药外,与其他时间的原则相同。保持孕妇于仰卧位,可能有利于阻止下肢静脉血液回流入心脏,从而减轻前负荷,对心力衰竭孕妇有益。

(三)血栓栓塞的并发症

妊娠期间及妊娠结束后即刻,静脉血栓栓塞的危险性增加5倍,有证据表明,动脉栓子也增加。两者都是妊娠期间高凝状态的结果,静脉血液淤滞增加了静脉血栓形成的可能性,预防是首要的。有高危的血栓栓塞并发症的孕妇,应预防性给予全量肝素或低分子肝素,高危孕妇包括:以前妊娠就有过血栓栓塞者(血栓/栓塞的危险性为4%～15%),抗凝血酶Ⅲ的缺乏(70%),C蛋白的缺乏(33%),S蛋白的缺乏(17%)和抗心肌磷脂抗体综合征。凝血素基因的突变和Ⅴ因子突变导致C蛋白的活化被阻断(发现人群中比例为3%～5%),可能最终被认为也是需要预防的。

(四)高血压

高血压可以在怀孕前存在(1%～5%),并持

续整个妊娠过程，或发生于妊娠期。怀孕时血压正常的妇女，5%～7%的人会发生高血压。由于妊娠早期体循环血管阻力有显著降低，高血压常常到妊娠后半阶段才出现，怀孕导致的高血压，被称为或妊娠高血压或妊娠毒血症。当合并有蛋白尿，足部水肿，中枢神经系统(CNS)过度兴奋，肝酶升高和凝血异常的高血压综合征被称为先兆子痫，如果出现痉挛抽搐，则诊断为子痫。怀孕期间单纯高血压给母亲或胎儿带来多大危险尚不清楚，但先兆子痫增加了母亲的危险(中枢神经系统出血，抽搐或其他严重系统疾病，1%～2%)和可导致胎儿生长迟缓(10%～15%)。子痫增加母亲和胎儿的发病率和死亡率。

有关控制血压水平的指南尚未很好建立。在有更多的了解之前，建议维持收缩压低于160mmHg(21.3kPa)和舒张压低于100mmHg(13.3kPa)。这为防止严重高血压和提高胎儿的生存率提供一定程度的安全性，除非早先已明确为盐敏感性高血压，一般不建议限钠，因为与正常血压的妇女比较，有高血压症的孕妇血浆容量较低。尽管如此，如果需药物治疗，噻嗪类利尿药仍是最佳的一线药物。如还需加用其他药物，甲基多巴的经验最丰富。另外，这种不常用的抗高血压药物的应用，不会影响胎儿和新生儿的正常成长。已证实选择性的 β_1 受体阻滞药和钙通道阻滞药是有效的。另外，ACEI 是禁用的，血管紧张素Ⅱ阻滞药的安全性仍然被质疑。

(五)肺动脉高压

不论是原发或继发于长期的左向右分流(艾森门格综合征)的肺动脉高压、滥用药物、原发的血管疾病综合征，或是反复的肺动脉栓塞，母亲的死亡率为30%～70%。即使母亲存活，胎儿流产的可能性超过40%。孕妇可以在妊娠期间任何时候死亡，在产程中、分娩时和产后1周内母亲最为脆弱。如果在妊娠早期就认识到肺动脉高压，则应建议终止妊娠。如果妊娠期间发现较晚或拒绝引产，则须密切随诊。血容量的丢失对患者构成最大的危险。对于有右向左分流的肺动脉高压患者必须控制好全身血管阻力和压力，行静脉导管术时要十分注意防止系统栓塞。在产程或分娩时，中心静脉通路可保证足够的液体输注，置入桡动脉导管，可更容易监测血压和血氧饱和度，这些通路应保持到分娩后48～72h。

(六)心律失常

伴有眩晕、心悸和轻度头晕的妇女当中，妊娠妊常提供许多其他种解释，但心律失常应被考虑为一种可能的原因。治疗的原则与非孕妇相同，可能的例外是引起血流动力学不稳定的心律失常，因关系到血流从子宫转移出去，应予以更加迅速的处理。与通常一样，若能识别潜在的可逆性因素，应予以矫正。

妊娠期间快速性心律失常是常见的，对于房性或室性期前收缩或窦性心动过速，无须特殊处理，而应该识别和纠正病因。

阵发性室上性心动过速，是妊娠期间最常见的持续性心律失常。与其他时间一样，开始采取适当的刺激迷走神经的方法，如果需要药物治疗，静脉内推注腺苷或维拉帕米是有效的。如果需要，电复律也可使用。如果复发，需要每天治疗，维拉帕米或一种β受体阻滞药常有效。地高辛效果较差，如果患者有预激综合征，则应避免使用。

房颤和房扑的处理与非孕妇相同，如果这些心律失常发生在合并有二尖瓣狭窄、严重左心室功能不全或曾有血栓栓塞事件的妇女，应用肝素抗凝治疗。

为了难治性心律失常，如果需要，可进行导管射频消融治疗，最好在怀孕后期并有放射防护。

妊娠期间可能会发生室性心动过速，如果提示是右心室流出道性室速(一种左束支阻滞伴有垂直电轴形态)，β受体阻滞药可能有效(见第31章)。快速性室性心动过速或心室颤动的紧急处理与非孕妇的治疗相同。如果有可能，在紧急处理时，骨盆应转向左侧以利于增加从下肢血液的回流。如果妊娠已超过24周，并危及母亲安危时，建议急诊剖宫产。安装心脏复律器/除颤器的妇女已有成功妊娠者，电击治疗对胎儿没有不良反应的证据。

妊娠期间，致使年轻成人偏向于发生室颤倾向的异常病变，尚没有很好地认识。大多数被认为是长QT间期综合征。如果被认识到(通常来自于短暂的心律失常症状)，并是一种获得性的形态，可推测的原因(通常是一种药物)应及时消除。如果这种综合征是先天性的，妊娠期间用β受体阻滞药治疗是正确的(见第28章)。置入除颤器

已被用于治疗反复发作的室性心律失常，但对于此种综合征，即使是非妊娠患者，其价值仍未被证明。有先天性综合征的患者，常染色体优势的传输会影响小儿。

妊娠期间也可发生缓慢性心律失常（见第32章），虽然有理由去寻找一个可逆转的原因，除非患者发生明确的血流动力学损害，一般无须处理。完全性心脏传导阻滞，在这年龄组中大多是先天性的，都可以成功地妊娠。如果需要，可以置入永久起搏器。

（七）发作性意识丧失

孕妇的发作性意识丧失较通常情况更难评估。如果不能除外癫痫发作是其病因，建议行脑电图检查，如果不像癫痫或能除外，应考虑到常见的晕厥综合征，其中多数是由于血管容量和张力的不平衡或心脏异常。

（八）心内膜炎

没有明确心脏异常的妇女，在妊娠期间，可能发生感染性心内膜炎，但有心脏结构异常者更加危险。妊娠期间心内膜炎的临床表现与其他时间的相同，链球菌是最常见的病原体。静脉内滥用药物者，更易感染葡萄球菌，泌尿生殖道感染的妇女多为革兰阴性菌，最常见的为大肠杆菌。最佳的处理方法为预防。虽然它还没有得到美国AHA的推荐，但对于有心脏病的妇女，大多数医生在牙科或外科手术时，或在产程和分娩时推荐预防性使用抗生素。如果发生了心内膜炎，必须积极地用药物治疗，通常的外科手术指征同样适用于妊娠期间。如果妊娠晚期需要开心手术，建议同时行剖宫产。

（九）外科

虽然孕妇做手术没有特殊的并发症，有心脏病的孕妇与非孕妇一样，有0.5%～2%的机会需要外科手术治疗。如果需要手术，表92-2所列的措施有利于维持中心血容量。必须实行胎儿监测。如果妊娠期间必需行心脏手术，危险性比非孕妇更大，胎儿的危险性也高。

六、特殊类型的心脏病

本书的其他章节已详细讨论了特殊类型的心血管疾病。本章剩余部分主要讨论与妊娠有关的问题。在评价各自的论题中，行牙科或外科手术时，预防应用抗生素是合理的，虽然未被证实，妊娠期间与其他时间一样合理，产程或分娩时是推荐使用的。

（一）风湿性心脏病

风湿热是全球范围内的一种普遍而致命的疾病，但美国不常见。瓣膜合并心肌疾病是影响妊娠的最常见的心脏异常。在美国，临床上确诊的风湿热不常见，但确实有。发生心肌炎的妇女，特别是合并有发热、关节不适、皮下结节、环形红斑或舞蹈病，并有A族链球菌感染的证据时，应考虑风湿热是其病因。风湿热几乎是所有的二尖瓣狭窄、孤立的二尖瓣、主动脉瓣或三尖瓣反流、双瓣或三瓣病变的病因。超声心动图确定瓣膜形态可帮助明确病原。认识风湿热是心脏病的一种病因非常重要，因为它可明确那些患者需要预防性应用抗生素，以防止疾病的复发。

（二）瓣膜病

1. *二尖瓣狭窄*　心排血量的增加、心动过速和液体潴留，可使孕妇在静息状态下的二尖瓣跨瓣压差增加2倍。高达25%的有二尖瓣狭窄（二尖瓣狭窄）的患者，怀孕期间，因左心房压力增加而出现症状。通常在怀孕20周时明显，在产程或分娩时进一步加剧。当仔细关注充血性心力衰竭的治疗时，母亲的死亡是罕见的。虽然潜在的危险来自于升高的左心房压，患有二尖瓣狭窄的患者，仍依靠这种压力来充盈左心室。因为孕妇非常可能突然出现血容量分布上的改变，为防止心排血量的急剧降低，保持足够的血管容量是非常重要的。

如预期怀孕时可能有二尖瓣狭窄的症状，应在受孕前采取球囊扩张或瓣膜手术治疗。如果妊娠期间才发现二尖瓣狭窄，而且症状在进展，适用标准的内科治疗。如果这些仍然不能控制症状，可进行球囊瓣膜成形术（对胎儿有适当的射线防护）。可行二尖瓣外科分离术或二尖瓣置换术，但胎儿流产超过30%。妊娠期间应非常重视房颤的控制，通常快心室率反应，更加减少舒张期血流时间，可导致肺水肿。急诊处理应包括静脉内注射维拉帕米，或心脏电复律（见第67章）。

2. *二尖瓣反流*　二尖瓣反流可能是由于风湿热引起，但不像二尖瓣狭窄，极大多数病例是其他原因引起（见第67章）。妊娠期间一般能较好

地耐受，如果严重、有症状，并伴有左心室功能不全，推荐在怀孕前行瓣膜置换。降低后负荷是治疗的重要方面，记住，ACEI 和 ARB 是禁用的。二尖瓣反流的另一个原因是二尖瓣脱垂（见第 68 章）。患有二尖瓣脱垂的妇女，怀孕时血容量和压力的改变会影响体征（见第 68 章），合并有心律失常、心内膜炎、脑栓塞和血流动力学显著的反流，可能是罕见的并发症，怀孕期间与其他时候相比，发生概率并没有增加。

3. *主动脉狭窄* 妊娠期间主动脉瓣狭窄的诊断标准与其他时间相同。主动脉瓣狭窄的妇女可以成功的怀孕，但如果狭窄很重，可能导致母亲死亡，充血性心力衰竭很常见。在其后代中，先天性心脏病的发病率可高达 20%，有兴趣的是通过怀孕前纠正流出道梗阻，可使先天性心脏病的发病率减半。

如果怀孕前确定有严重的主动脉瓣狭窄，建议先行球囊瓣膜扩张术或外科分离术。若怀孕时发现严重主动脉瓣狭窄，采取避免低血容量的措施是至关重要的。如果发生充血性心力衰竭，可以如前述的方法治疗；如果症状严重并持续存在，怀孕期间可行球囊瓣膜成形术或主动脉瓣外科手术治疗，越晚胎儿的流产率越高（见第 66 章）。

4. *主动脉瓣反流* 如同主动脉瓣狭窄一样，主动脉瓣反流（AR）可以是先天性的，但也有其他原因如风湿热、心内膜炎、主动脉根部扩张或更严重的主动脉夹层。主动脉根部扩张或夹层应想到马方综合征。主动脉瓣反流，妊娠期间一般可以较好地耐受，但如果很严重、有症状，或伴有左心室功能不全，怀孕前应行瓣膜外科手术治疗。如果妊娠期间出现充血性心力衰竭，治疗应包含降低后负荷。应避免使用 ACEI 和血管紧张素Ⅱ受体拮抗药（ARB）。如果发生心内膜炎，并且感染没有很快被控制，用内科治疗，母亲的死亡率很高；建议外科手术治疗。如果发生在妊娠晚期，建议同时进行剖宫产。

5. *肺动脉瓣病变* 许多有肺动脉瓣疾病的妇女，因瓣膜狭窄或作为矫正法洛四联症的一部分，已经早期行瓣膜分离术或球囊瓣膜成形术。残余的狭窄和持续存在的反流值得关注，但一般不影响妊娠。偶尔有未治疗的显著肺动脉瓣狭窄的患者，仍能很好地耐受妊娠。应避免血容量丢失，如果发生严重症状（反复晕厥、不能控制的呼吸困难和胸痛），可行球囊瓣膜成形术。

6. *三尖瓣疾病* 妊娠期间三尖瓣疾病不常见。因为静脉内使用药物，导致右侧心内膜炎使三尖瓣反流的发生率增加。妊娠期间这种反流无须特殊治疗。三尖瓣狭窄罕见，如果存在，避免血容量的减少似乎仍是关键。

7. *人工瓣膜疾病* 或许人工瓣膜被认为是瓣膜疾病的最终形式（见第 70 章）。虽然许多患者可以从这些瓣膜中获益，但均遗留有“修复的心脏瓣膜疾病”。一个或多个主要相关并发症——血栓栓塞、出血（因抗凝），心内膜炎、瓣膜功能不全、再次手术或死亡——在她们的一生中，每年有 5% 以上的发生率。妊娠增加任何一种并发症的危险性，人工瓣膜和它的治疗对胎儿有不良影响。所有这些原因，使人工瓣膜是孕妇的一个相对禁忌证。然而，有人工瓣膜的妇女常常会成为孕妇。有机械人工瓣膜的患者需要抗凝治疗，选择的治疗方案是全量皮下注射肝素，通过跟踪 Xa 因子水平保持抗凝在“高治疗水平”；在妊娠期间，部分凝血酶原水平是不可靠的。低分子肝素是一个合理的选择，但还没有在人工瓣膜患者中的评价（见第 70 章）。缺少足够的数据预测，或比较临床后果或证实，在机械心脏瓣膜患者，应用依诺肝素、普通肝素或华法林的安全性。同种或异种移植物修补术是替代机械瓣膜修补术的另一种选择。因为这些组织移植物的血栓栓塞率低，无须抗凝治疗。然而，它们并没有完全消除血栓栓塞的可能性；并且在年轻妇女中异种移植物的退化率高，导致需要早期行瓣膜置换术（见第 70 章）。当育龄妇女需要选择人工瓣膜时，为了平衡，我们建议那些可以接受肝素治疗的患者选择机械人工瓣膜，如果使用抗凝治疗的安全性有问题，生物瓣可能更合适。

(三)先天性心脏病

在美国，分娩期妇女最常见的心脏病是先天性心脏病，其中大多数已被外科手术纠正。每种异常是独立的，但有些问题是共同存在的。首先，妊娠期间，某些异常显著地增加了母亲的发病率和死亡率的危险性。其次，胎儿死亡的危险性也增加，并且随着母亲病变的严重程度而增加。第三，无论是父母或兄弟，姐妹患有先天性心脏异

常，其胎儿患心脏或其他先天性异常的危险性增加。在美国所有存活地新生儿中，确定有先天性心脏病者为0.8%，如果父母中有一人患病，则危险性增加至2%～15%。虽然，某些结果显示，如果是母亲而不是父亲患有先天性心脏病，其危险性增加2～3倍，但此发现未被普遍接受。其实，当这种异常是一种常染色体显性遗传性疾病，如马方综合征，先天性长QT间期综合征或肥厚梗阻性心肌病等时，儿童患心脏病的危险性高达50%。母亲的先天性心脏病，一旦诊断，应于妊娠前纠正。在某些病例中，这样可使母亲在妊娠期间更安全，也可为胎儿的发育提供更好的子宫内环境。第四，在妊娠前必须清晰地了解残留的或无法手术的病变。最后，如合并有瓣膜病，和其他时间一样，妊娠期间使用抗生素预防心内膜炎是适宜的。

1. *左向右分流*　一些患有左向右分流的妇女，在到达成年期和妊娠期时，常常还没有意识到她们的疾病。虽然左向右分流增加了肺动脉高压、右心室衰竭、心律失常和栓塞的概率，但并不清楚这些并发症是否因妊娠而更易发生。分流的程度一般不受妊娠的影响，因为体循环和肺循环的阻力同步下降。妊娠期间，孕妇一般可以很好地耐受分流所致的右室容量负荷的增加。

房间隔缺损是最常见左向右分流的原因，妊娠期间偶见有室间隔缺损或动脉导管未闭。对于每一种疾病，孕妇通常均可很好地耐受。胎儿流产率为15%～20%，后代患先天性心脏病的概率为5%～15%(早期的矫正并不能影响该发生率)。无论如何，矫正后可以使妊娠更安全。

2. *右向左分流(发绀型先天性心脏病)*　当肺动脉阻力超过体循环血管阻力，或肺动脉阻力正常而右心室流出道梗阻时，即可通过间隔缺损发生右向左分流，形成发绀型先天性心脏病。发绀的出现，尤其是血红蛋白水平显著增高时，胎儿流产率、早产率和低体重儿发生率都增高。肺血管阻力增高的情况或艾森门格综合征，已在前面“肺动脉高压”一章里讨论过，如有这个问题，建议患者避免或终止妊娠。如果发绀不是由于艾森门格综合征引起，母亲的死亡率低，但因血栓栓塞、心律失常和心内膜炎(4.5%)导致的心力衰竭的危险增加(大约15%)。

法洛四联症：当肺血管阻力正常时，法洛四联症是由于肺动脉血流受阻而导致的最常见的一种右向左分流。如果没有手术矫正，即使怀孕成功，孕妇的死亡率高，胎儿流产率可能超过50%。外科手术纠正缺损后，孕妇的死亡率没有明确地超过无心脏病者；后代患有先天性心脏病的概率为5%～10%。

3. *梗阻性病变*　对于有梗阻性病变的妇女有两种建议：第一，避免血容量丢失，不论梗阻是在心脏的左侧或右侧，它都可导致心排血量的显著下降。第二，建议妊娠前采用外科或导管治疗左侧或右侧梗阻性病变，不仅仅是为了提高孕妇的安全性，而且为了降低后代患先天性心脏病的概率。

下面进一步讨论两种左心室梗阻性疾病的处理：主动脉缩窄和肥厚梗阻型心肌病。

(1)主动脉缩窄：更常见于男性，也可发生于怀孕和育龄期妇女(见第74章)。孕妇死亡率为3%～8%，在妊娠前，手术矫正可减少主动脉夹层或破裂的危险。如果孕妇有主动脉缩窄，控制血压是适当的。因为合并有主动脉二叶瓣，故建议预防性应用抗生素。对于合并有主动脉缩窄的孕妇采用导管扩张的效果尚不肯定，但与外科手术一样，似乎可以降低与妊娠相关的危险，对于机械性治疗是否可以降低颅内动脉瘤的破裂还不清楚。

(2)肥厚型心肌病：肥厚型心肌病(HCM)是一种以外显率不同的常染色体显性遗传性疾病；因此，虽然显型可能不同(见第77章)，后代有50%的概率出现异常。在静息或负荷状态下，可能发生或不发生左心室流出道梗阻。外周血管阻力的降低和外周血池的血容量减少可能导致低血压。孕妇间断的高儿茶酚胺状态可能加重左心室流出道梗阻。妊娠期间会使呼吸困难、胸部不适和心悸等症状加重。妊娠使猝死率每年增加1%～3%，原因尚不清楚，但妊娠的死亡率可能超过1%。这是另一种应避免低血容量的，重要的梗阻性病变，在分娩期间，建议使用β受体阻滞药治疗。

4. *复杂的先天性疾病*　因母体的先天性异常复杂，预测孕妇的结局也很困难。一般来说，母亲和胎儿的发病率和死亡率均很高，特别是由于

母亲的异常导致发绀或显著的功能性损害时。然而，手术后仍可能妊娠，甚至对那些有极严重疾病的妇女，如功能性的单心室或三尖瓣闭锁等。

(1)大血管转位：D-大血管转位(一些合并单心室)的妇女可以怀孕，少数信息提示，母亲和胎儿的结局很差。妊娠前，部分或完全的手术矫正可改善母亲和婴儿的预后。如果大血管转位已经矫正，而且没有合并发绀、心室功能不全或心脏传导阻滞，则可以很好地耐受妊娠。

(2)三尖瓣埃布斯坦畸形：这种情况可能很轻微，妊娠期间可能未被发觉。右心室功能障碍的加重、右侧心脏血流的受阻和右向左分流导致的发绀，这些均增加了妊娠期间孕妇的危险性。如果患者没有严重的疾病，母亲的发病率和死亡率很低，胎儿流产率约 25%：显著的右向左分流应考虑避免妊娠。

(3)马方综合征：在年轻的妇女，马方综合征的诊断可能困难，但很重要(见第 84 章)。首先，患有马方综合征的妇女，怀孕期间因主动脉破裂或夹层而死亡的危险性很高，尤其是主动脉根部增宽者(超声心动图检查超过 40 mm)。第二，患有马方综合征的妇女的预期寿命缩短，约为正常人的一半，预示着她们的生育期受限。第三，患有此综合征者，半数后代受到影响，这是患有马方综合征的妇女应避免妊娠的原因。如果已经妊娠，由于危险过高，建议终止妊娠。如果父母选择继续妊娠，则须限制活动和防治高血压。妊娠期间预防性使用 β 受体阻滞药似乎是合理的，但未经证实。为避免分娩时血流动力学的负担，此心血管综合征是剖宫产的指征。

七、心 肌 病

(一)肥厚型心肌病

HCM 已在梗阻性和非梗阻性病变章节中讨论。向心性肥厚型心肌病可能是由于主动脉狭窄或高血压引起。

扩张型心肌病：扩张型心肌病的原因常常不清楚(见第 71 章)，但高达 30%～50%的病例是家族性的。有理由建议此类患者避免妊娠，但前瞻性试验的数据并不支持这种强力建议。在许多种心脏病患者中，心肌功能不全的表现与母亲和婴儿死亡率的增加相关。而且观察中发现，产前 3 个月或产后 6 周内，心肌病加重，这种围生期心肌病可能单是妊娠期间发生的扩张型心肌病，从发生的时间看，它可能是一种独特的疾病。个案报道提示心肌炎可能是这种疾病的一部分，但此种心肌病是否比其他类型更常见，尚不清楚。少数研究认为，免疫球蛋白治疗可能有作用。对于妊娠期的扩张型心肌病，心力衰竭、血栓栓塞和心律失常的标准治疗是适当的。

如果分娩后心室功能没有恢复到正常，再次妊娠时，孕妇的死亡率为 19%～50%。即使左心室功能恢复到正常的患者，已有报道，再次妊娠导致死亡。

(二)冠心病

正常妊娠期间，胸部不适是常见的，多是由于腹部膨胀或胃食管反流引起。冠心病(CAD)不常见，但可能是病因，已有妊娠期间心绞痛和心肌梗死的报道。动脉粥样硬化可导致妊娠期间的 CAD，尤其是有高脂血症家族史、糖尿病、高血压或抽烟史者，其他的解释有冠脉夹层、痉挛、栓塞或血管炎。如果考虑 CAD，心电图和运动负荷试验可能有助于诊断。如果确实需要，可以行铊核素显像或冠脉造影。当怀疑或证实是 CAD 时，应行标准的内科治疗。如果症状无缓解，应实施血管成形术或外科旁路手术。

(三)心脏移植后的妊娠

许多接受心脏移植的患者为育龄期妇女(见第 26 章)。已有报道移植后成功妊娠的例子，但对于母亲和婴儿有潜在的危害——包括母亲心力衰竭，免疫抑制药治疗，母亲感染和系列诊断性试验——已被证实会对胎儿和新生儿有影响。当与患者讨论有关妊娠可能性时，必须告知潜在的，缩短寿命的风险。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第93章 创伤性心脏病

Panagiotis N. Symbas

（胡作英 译 杨兴生 校）

一、贯通伤 / 2102
(一)心脏贯通伤 / 2102
(二)心脏贯通伤的残余或迟发的后遗症 / 2103
(三)冠状动脉贯通性创伤 / 2103
(四)主动脉和大血管的贯通性创伤 / 2103
二、非贯通性创伤 / 2104
(一)心脏挫伤 / 2104
(二)心脏破裂 / 2105
(三)心脏钝器创伤残留的或迟发后遗症 / 2105
(四)主动脉破裂 / 2105

在美国社会中，意外或故意性创伤是死亡、住院和丧失工作的首要原因，尤其是年轻人，心脏和大血管损伤是死亡和发病率的最主要原因。

心脏和(或)大血管损伤常因贯通性和非贯通性创伤所致。心脏损伤的其他常见原因，包括各种诊断、治疗及心肺复苏所致的医源性创伤，以及电离辐射和电流损伤等。

许多非贯通性伤，偶尔也有贯通性心脏损伤是易耐受的。此外，脑部、腹部及骨骼肌创伤所致的严重的征象常会掩盖心脏损伤，因此，除非重视各种高度可疑的损伤征象，或进行特殊检查，否则心脏损伤往往被忽视。

一、贯 通 伤

贯通伤常在心前区见到伤口，但有时也可能并在胸部、颈部或上腹部伤口。这些损伤通常由子弹伤和刀伤所致，但偶尔因子弹通过静脉系统到达心脏所致。

(一)心脏贯通伤

心脏贯通伤常仅损伤心脏游离壁，但也可导致心脏瓣膜、腱索、乳头肌、房间隔或室间隔、冠状动脉及传导系统损伤。表93-1显示了贯通伤可能产生的各种心脏和大血管的病变。

因为心脏游离壁贴近前胸壁，因而单次贯通伤使它受损伤的相对概率较高，其他部位按结构受损概率，由大到小依次是，右心室、左心室、右心房和左心房。心脏损伤可以是单独的，也可能是复合伤，后者通常由子弹伤所引起。

心脏贯通性损伤所引起的病理生理变化和临床表现取决于伤口的大小、部位及损伤的类型，尤其是心包受损的情况。如果心包损伤持续开放，血液流入胸膜腔，会引起血胸和循环血容量丢失的临床症状及体征。如果心包伤口封闭，心包腔内出血，则引起心脏压塞的临床症状(见第18章)。因此，对于胸部、颈部下段和上腹部，尤其是心前区贯通伤的患者，存在心脏压塞和(或)血胸及循环血容量丢失的症状和体征时，都应疑及心脏损伤的诊断。心脏贯通伤的处理方法包括急诊开胸手术和心脏修补术。若不具备上述急诊手术条件，或是做开胸术前准备，首先应当进行扩容；心包穿刺引流只能为手术安全提供充裕的时间。

表93-1　心脏贯通伤

Ⅰ. 心包损伤	3. 主动脉心脏瘘
A. 撕裂或穿孔	Ⅲ. 瓣膜损伤
B. 伴或不伴心脏压塞的心包内出血	A. 瓣叶或瓣环损伤
C. 浆液性纤维素性或化脓性心包炎	B. 乳头肌或腱索撕裂
D. 心包积气	Ⅳ. 冠状动脉损伤
E. 缩窄性心包炎	A. 伴或不伴心肌梗死的撕裂或血栓形成
Ⅱ. 心肌损伤	B. 冠状动静脉瘘
A. 撕裂	C. 冠状动脉瘤
B. 贯通或穿孔	Ⅴ. 栓塞
C. 异物滞留	A. 异物
D. 结构缺损	B. 栓子(感染性或无菌性)
1. 室壁瘤的形成	Ⅵ. 感染性内膜炎
2. 间隔缺损	Ⅶ. 心脏节律或传导异常

虽然对有症状的怀疑为心脏贯通伤病人的处理有明确的规定，但过去对无症状的心前区贯通伤病人的处理，很难抉择何时手术探查还是继续观察。近来，急诊超声心动图的应用可以使这些无症状患者得以更加安全的治疗，避免了不必要的外科手术，避免留观时病情突然恶化，甚至死亡。

(二)心脏贯通伤的残余或迟发的后遗症

对心脏贯通伤的病人，术后即刻或出院后就应当继续密切观察有无残余或迟发后遗症的临床表现。这些后遗症包括：①房或室间隔缺损；②瓣环、瓣叶或腱索损伤；③主动脉和心脏或主动脉和肺动脉瘘，或者是冠状动脉和冠状静脉或心腔瘘；④室壁瘤；⑤创伤后或手术后心包炎；⑥心电图异常。一旦发现有心脏结构缺损的症状或体征，就应当进一步进行超声心动图和(或)心导管造影检查，以明确诊断病变及血流动力学变化的意义，从而选择适当的治疗方案。

创伤后心包炎类似于心脏术后的心脏切开手术后综合征，约占所有心脏贯通伤病例的20%。除非出现心脏压塞或其他后遗症，如化脓性或缩窄性心包炎，需要外科手术治疗外，创伤后心包炎只需要对症处理。

子弹伤可因子弹直接损伤心脏而进入心脏，或是子弹损伤体静脉，然后迁移到心脏。子弹或子弹并发血栓，可栓塞体循环动脉或肺动脉。如果子弹不是完全包埋在心肌内，可能发生细菌性心内膜炎。偶尔，心脏内残留子弹的病人可能发生心脏神经官能症。而多数患者经过长期的观察心脏内子弹并未见有致病作用。因此，对心脏内有残留子弹的患者，应当根据病人的临床过程和子弹的所在部位、大小及形状，进行个体化治疗。应取出所有引起症状的残留子弹。同样，位于左心腔内或部分嵌入左心室腔的子弹，可引起严重后果的体循环系统动脉栓塞，也要尽快手术取出。右心系统内的子弹，可以移除，即使滞留并栓塞到肺血管床，也较容易从该处手术取出。患者通常可以很好地耐受，心肌或心包腔内的子弹或弹片，可以不手术取出。除非已经引起了显著的神经系统功能障碍，对任何栓塞在体循环动脉床内的子弹都应毫不迟疑地取出，附着于或嵌入大动脉或冠状动脉壁的子弹也应尽快取出，避免子弹磨损血管内膜造成穿孔出血。

(三)冠状动脉贯通性创伤

冠状动脉损伤可以造成心脏压塞和不同程度的心肌缺血或心肌梗死。对此类外伤的处理取决于处于危险状态的心肌数量。冠状动脉系统主要分支受累，应当行修补或旁路手术，而小的终末血管受累，则可以采用结扎术。冠状动脉瘤或动静脉瘘较罕见，其处理应当个体化。

(四)主动脉和大血管的贯通性创伤

大血管贯通性创伤的病理生理与心脏贯通伤十分相似，取决于伤口的位置是在心包腔内还是在心包腔外。除导致即刻或迟发的严重大出血外，大血管的贯通伤还可以形成有破裂可能性的假性动脉瘤以及动静脉瘘，后者迟早会发生的充血性心力衰竭的症状和体征。创伤性动静脉瘘，偶尔可并发细菌性动脉炎和心内膜炎。因此，上

述这些创伤性血管病变，都应尽快得到确诊和修补。

二、非贯通性创伤

虽有其他类型的钝器创伤可造成这种损伤，但绝大多数心脏钝器损伤是交通事故所致，通常由于胸壁直接受到挤压或突然的减速力传导到腹部，受到间接力量的作用而使血管内压力显著升高所致。非贯通性创伤可以造成许多种类型的损伤(表93-2)。

表93-2　心脏非贯通伤

Ⅰ. 心包损伤	Ⅳ. 瓣膜损伤
A. 心包出血	A. 瓣叶、瓣环或腱索断裂
B. 心包破裂或撕裂	B. 乳头肌挫伤
C. 浆液性纤维素性心包炎	Ⅴ. 冠状动脉损伤
D. 缩窄性心包炎	A. 伴或不伴心肌梗死的血栓形成
Ⅱ. 心肌损伤	B. 动静脉瘘
A. 挫伤	C. 伴或不伴心肌梗死的撕裂
B. 早期或晚期游离壁破裂	Ⅵ. 大血管损伤
C. 间隔破裂	A. 破裂
D. 室壁瘤	B. 动脉瘤形成
E. 撕裂	C. 主动脉和心腔瘘
Ⅲ. 心脏节律或传导异常	D. 血栓性闭塞

(一)心脏挫伤

心脏挫伤通常是指在心肌内出现可识别的组织病理学改变的钝器创伤。心脏挫伤的病理变化多种多样，从小面积的瘀点或瘀斑，到伴有或不伴有心脏破裂的全层心肌钝挫伤。

造成心脏非贯通病变的外力可能不明显或被忽视。缺少胸壁损伤的证据和常常没有心脏损伤的症状，加之身体其他部位遭受严重损伤的明显的症状与体征，可能阻碍了心脏挫伤的早期诊断。

心脏挫伤患者，常常无症状，但偶有患者主诉与心肌缺血或心肌梗死同样的胸痛。除非合并冠状动脉损伤或隐匿的冠状动脉粥样硬化性心脏病，否则胸痛通常为一过性。非贯通伤可以引起冠状动脉内血栓形成，但较少见，主要发生于本身存在冠心病的患者。偶尔可出现呼吸困难和低血压的症状。在轻度或中度心肌挫伤的患者，这些症状多为一过性或通常不会出现。心力衰竭相当少见，一旦出现常提示很可能存在心脏损伤，如室间隔或某个心脏瓣膜破裂。所有有严重钝器创伤的患者，特别是心前区受伤的患者，都应疑及心脏挫伤的诊断。遗憾的是，目前可行的所有诊断性检查，都不能确诊所有心脏挫伤的患者。然而，合理地应用和分析可行的检查，有助于提高心肌挫伤诊断的准确性。

心电图被最广泛地应用于心脏挫伤的诊断。不同类型的心电图改变均可提示心脏挫伤，如非特异性ST段，T波或Q波改变、室上性心动过速、室性心律失常(包括心室颤动)。心室颤动通常是遭受创伤时致死的原因。然而，创伤患者常出现各种其他的临床情况(如疼痛、焦虑、出血、缺氧、低血钾、头部外伤、酒精或可卡因中毒)，也会引起许多上述心电图的异常变化。因此，必须排除上述这些因素，才可认为心电图异常是心脏挫伤所致。

血清肌酸激酶的同工酶(CK-MB)增高，除了用于诊断心肌梗死以外，还可以作为心肌挫伤的辅助诊断指标。但在做出CK-MB增高是由于心脏挫伤所致的结论之前，必须排除能引起CK-MB升高的其他临床情况，如心动过速和骨骼肌疾病等，包括创伤(见第52章)。

二维经胸或经食管超声心动图(TTE和TEE)对于诊断心脏挫伤极有意义，特别是诊断与心脏挫伤相关的心脏结构病变，但其敏感性和特异性尚不十分明确(见第15章)。

在少数钝器创伤患者中，进行循环血液中的心脏肌钙蛋白Ⅰ的检测，该项指标可准确地诊断心脏挫伤，但其绝对准确性的确定，尚须进一步地研究。

心肌挫伤的处理是对症治疗。预防和早期治疗心律失常是最重要的治疗措施，应适当使用抗心律失常药物（见第35章）控制异位心律。充血性心力衰竭需使用血管紧张素转化酶抑制药。如心肌挫伤严重，可能需要使用正性肌力药物（见第25章）。当所有这些治疗措施均无效时，可选用球囊反搏术甚至左心室辅助装置。

（二）心脏破裂

轻微且不明显的右心室心肌挫伤是最常见的心脏钝器创伤，若导致心脏破裂则是致命的。心脏破裂可以发生在心脏的游离壁或室间隔。心脏游离壁破裂的诊断非常困难，故通常不能得到及时的治疗，由于心脏破裂往往只是身体许多严重损伤之一，很快导致患者死亡。目前在急诊室进行即刻超声心动图检查可以提高心脏破裂治疗的成功率。

（三）心脏钝器创伤残留的或迟发后遗症

心脏挫伤愈合后，通常遗留微小或不明显的瘢痕，或心功能损害。然而大面积的心脏挫伤会引起心排血量下降，广泛的心肌坏死，可导致心脏破裂。极少数患者会出现充血性心力衰竭和真性或假性室壁瘤。心脏室壁瘤可引起心律失常、充血性心力衰竭、心脏破裂和附壁血栓。由于可能出现上述并发症，建议外科修补创伤性室壁瘤。局部心肌坏死和累及心脏传导系统的出血可能会产生各种传导障碍。

幸存的患者最常受损的心脏瓣膜是主动脉瓣，主动脉瓣反流很快会导致充血性心力衰竭。房室瓣损伤很少见于非贯通性心脏损伤，通常发生于严重的心脏创伤，并会导致死亡。二尖瓣瓣膜破裂引起的血流动力学改变，在某种程度上类似于主动脉瓣损伤，但临床非常罕见。相比之下，三尖瓣瓣膜受损患者在外科手术纠正前，仍可存活数年。

乳头肌或腱索断裂较心脏瓣膜损伤多见。心脏挫伤同样可产生继发性二尖瓣或三尖瓣反流的乳头肌功能不全，其临床后果取决于心脏结构的损伤是在右心还是左心系统，如在右心系统，可很好地耐受，而在左心系统时，其高压状态常导致更严重的血流动力学改变。由此类损伤所引起的心脏杂音往往是典型的瓣膜反流性杂音，但偶尔也可闻及异常高调的，多变而响亮的收缩期杂音和舒张期杂音（见第12章）。即使未闻及心脏杂音，也可能存在三尖瓣反流。利用超声心动图、血流动力学或心血管造影等检查手段，快速、正确地诊断出瓣膜损伤尤为重要。有血流动力学改变的严重心脏瓣膜损伤的患者，应进行瓣膜修补术或瓣膜置换术。

心包损伤常被忽视或无明显并发症而自然愈合。倘若同时合并心肌损伤，则会出现心包出血。与心脏贯通伤有所不同，心脏钝器创伤很少发生创伤后心包炎。创伤后心包炎的症状和体征与其他多种原因引起的心包炎的表现相似（见第80章）。若疑有心包内出血和心包积液，可行超声心动图检查以明确诊断。心包撕裂伤常能耐受，但也可能出现心脏疝而产生严重后果，甚至死亡。

（四）主动脉破裂

主动脉破裂是钝器损伤最常见的大血管损伤，无名动脉、颈动脉、左锁骨下动脉以及腔静脉也可因损伤而破裂或撕脱。

由于不同的机械作用力和解剖的因素，钝器损伤所致的主动脉破裂，最常见的部位是左锁骨下动脉起始处远端（主动脉峡部）的降主动脉和贴近主动脉瓣上端的升主动脉（图93-1）。由于升主动脉破裂患者合并严重心脏创伤的发生率高，所以多数能存活到外科手术纠正时的患者仅仅是

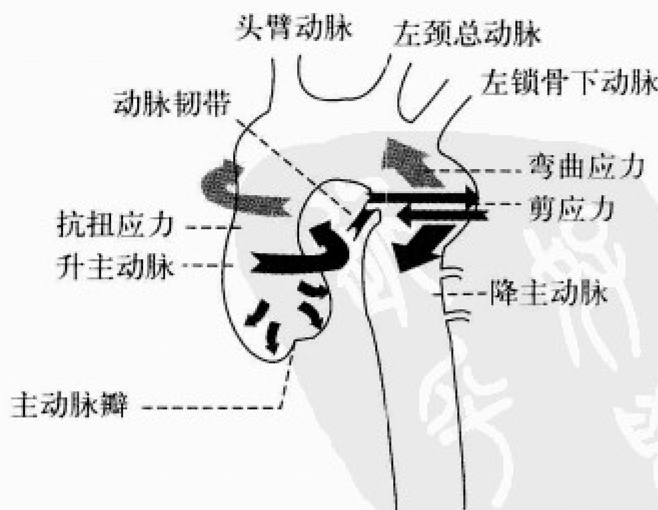


图93-1 由钝器损伤所致的主动脉破裂时，主动脉壁所受到不同作用力的图解

引自：Symbas PN. 心脏和大血管的创伤性损伤

主动脉峡部持续不变的破裂。约有20%原发性主动脉损伤患者能够存活,这些患者,主动脉受损的部位可出现假性动脉瘤,血管外膜、部分胸膜和其他纵隔构成瘤壁,完整性瘤壁结构维持了血液循环的连续性。

创伤性主动脉破裂常见的临床表现为胸部和(或)肩胛区疼痛、出现新的血管杂音、脉压增大和上肢血压升高,然而,亦有些主动脉破裂的病人竟无任何明显的症状和体征。虽然无明显的外伤痕迹,但由于主动脉破裂的病人常伴有骨骼肌、腹腔脏器以及中枢神经系统的损伤,而这些损伤可能会掩盖主动脉破裂的征象,因此,在受到严重的持续钝器损伤或减压冲力的病人,一旦出现脉压增大及上肢血压升高,特别是有上纵隔增宽时,都应考虑主动脉破裂的可能。

X线胸片对主动脉破裂病人的诊断极有价值。上纵隔影增宽、左主支气管受压、气管移位以及食管偏向右侧,特别是主动脉结影的消失,是常见的主动脉峡部损伤的X线异常表现(图93-2)。纵隔增宽同样见于所有主动脉弓和约79%升主动脉破裂的病例(图93-3)。主动脉造影是明确主动脉破裂最可靠的检查手段,只要病人的病史、体格检查,特别是X线胸片提示有主动脉破裂的可能,均应立即进行主动脉造影。计算机断层扫描同样被广泛用于评价纵隔增宽的病人,但该项检查的敏感性仅为55%和特异性为65%,限制其临床应用。食管超声心动图也是一项有效的检查手段(见第15章),但对于主动脉破裂的诊断,尚缺乏综合性的研究,在未获得更多诊断经验之前,其作为确诊的惟一依据应当慎重。一旦疑有主动脉破裂,应当尽快治疗。

若病人无因其他脏器损伤而不能手术的情况,应尽早手术治疗。如合并中枢神经系统损伤、伤口感染、因肺挫伤或其他原因所致的呼吸功能不全、体表烧伤、心脏钝器伤以及实质脏器的撕裂伤的病人,应当予以非手术治疗。腹膜后出血和有合并症的病人,首先应当药物治疗,保持平均动脉压低于70mmHg(9.3kPa),控制主动脉张力,直到其他损伤或并发症不会显著增加手术风险时,方可考虑外科手术。

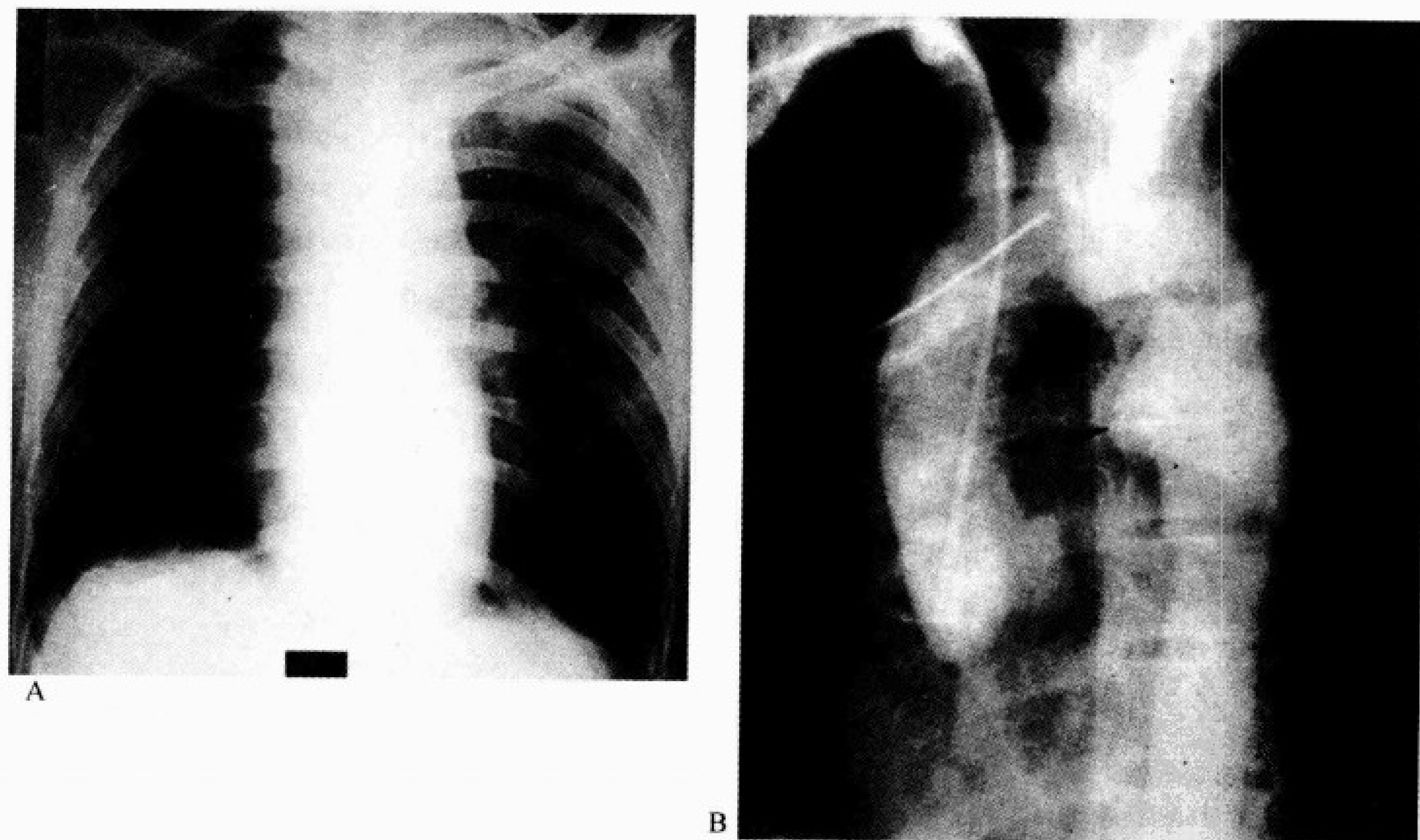
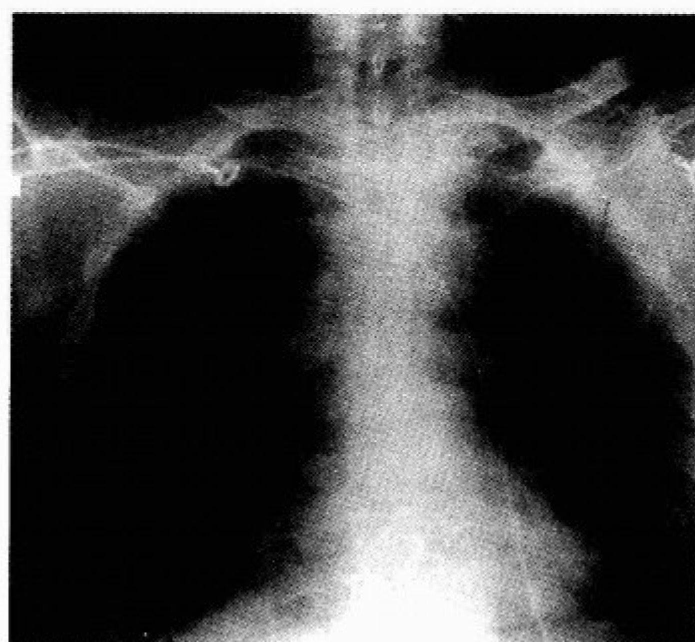


图93-2　主动脉破裂病人的X线片及主动脉造影像

A. 年轻男性,入院前刚遭受车祸的X线胸片,提示纵隔增宽

B. 同一病人当天的主动脉造影像,左锁骨下动脉起始处远端的假性动脉瘤,有2处充盈缺损,1处在动脉瘤远端,另1处在动脉瘤近端




A


B

图 93-3　升主动脉破裂病人的 X 线片及主动脉造影像

A. 年轻男性，入院前刚遭受车祸的 X 线胸片

B. 主动脉造影显示升主动脉破裂

参考文献（略）

见本书所附光盘



第 94 章　心脏病与肾脏疾病

Tahsin Masud / William E. Mitch

（程蕾蕾　译　孙静平　校）

一、慢性尿毒症患者的心血管危险因子 / 2109
(一)高血压 / 2109
(二)糖尿病 / 2110
(三)高脂血症 / 2110
(四)高半胱氨酸血症 / 2111
(五)血液透析相关性低血压 / 2111
(六)高磷血症、维生素 D 和冠状动脉钙化 / 2112
(七)炎症和血清白蛋白 / 2112
二、缺血性心脏病 / 2113
三、充血性心力衰竭 / 2117
四、心包疾病 / 2118
五、感染性心内膜炎 / 2119
六、心律失常 / 2119
七、心力衰竭患者的肾功能 / 2119
八、心导管后的肾衰竭 / 2120
(一)造影剂肾病 / 2120
(二)动脉粥样硬化斑块栓塞性肾病 / 2120
九、肾衰竭时的心脏科用药 / 2120
(一)地高辛 / 2120
(二)β受体阻滞药 / 2120
(三)硝普钠 / 2120
(四)血管紧张素转换酶抑制药 / 2120
(五)环孢素和他克莫司 / 2121

心血管疾病是接受透析治疗的终末期肾病(end-stage renal disease,ESRD)患者的首要死亡原因。在美国,将近半数透析患者的死亡由心血管疾病引起。急性心肌梗死引起死亡的比例是每年 20.8/1 000患者。接受透析治疗的终末期肾病患者死于心血管疾病的比例要比普通人群高10～20 倍(图 94-1)。数项前瞻性研究显示慢性肾功能不全(chronic renal insufficiency,CRI)为心血管事件及心血管死亡率的独立相关因素。心血管系统动脉粥样硬化远早于终末期。在透析患者,即使血清肌酐刚刚超过正常的上限(1.4mg/dl),其主要心血管事件的发生率仍然增加了40%。

肾病患者心血管疾病的发生率较高可能与高血压、糖尿病、年龄和高脂血症有关。然而,引起透析患者冠心病(CAD)及其他心血管疾病发病的特殊危险因子还应包括,较为常见的左心室肥厚、贫血、血液透析(hemodialysis,HD)过程中的低血压、钙磷代谢异常引起的甲状旁腺亢进以及血管钙化。除了冠状动脉疾病,慢性肾功能不全还将导致心包疾病、感染性心内膜炎以及水、电解质紊乱的发生率增高,而这些因素都对心脏功能不全有明显影响。

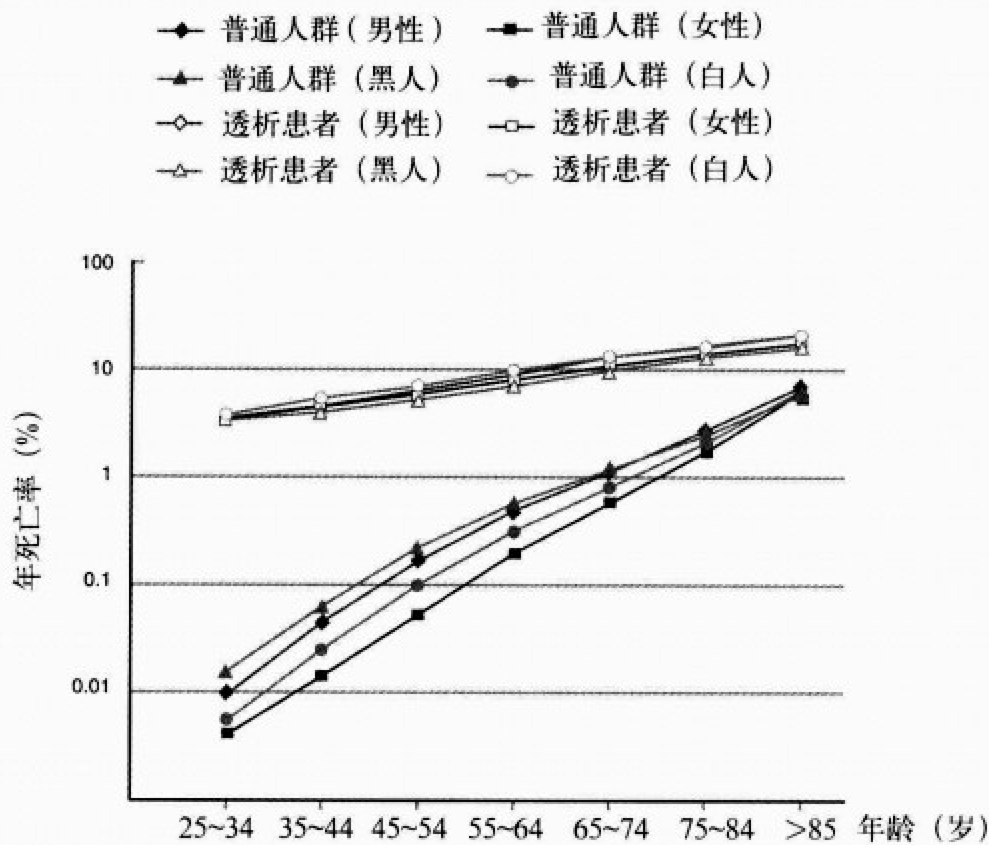


图 94-1　普通人群(GP)和接受透析治疗的终末期肾病患者比较,心血管死亡原因定义为死于心律失常、心肌病、心跳骤停、心肌梗死、动脉粥样硬化性心脏病以及肺水肿者

数据根据年龄、种族和性别分层。摘自:American Journal of Kindey Diseases,1998,32(5,suppl 3):S115。(版权隶属 National Kidney Foundation,1998)

一、慢性尿毒症患者的心血管危险因子

(一)高血压

大约 80% 的慢性肾功能不全患者在开始透析治疗前就已有高血压。和普通人群一样,透析及终末期肾病患者的高血压跟左心室肥厚、冠心病、充血性心力衰竭、脑血管并发症以及死亡率呈正相关。高血压的发病机制包括交感神经系统和肾素-血管紧张素轴过度兴奋导致的细胞外液量(ECV)增加以及血管收缩。钠潴留导致细胞外液量增多,从而引发或加重高血压,心排血量和总的外周血管阻力随之增加。这些发现与心排血量正常、外周阻力较高而有正常肾功能的高血压患者形成对比。慢性肾功能不全患者心排血量增加可能与缺乏促红细胞生成素导致的贫血有关。还可能有一些尿毒症中的未知因素改变了心肌代谢。例如,Lin 等报道,血液透析患者即使血压正常、细胞外液量不增多,左心室重量(mass)也会增加。

有研究为细胞外液量增加在高血压病理中扮演重要角色提供了直接证据:经过利尿治疗或强化透析后,细胞外液量减少,高血压也随之迅速缓解。相形之下,许多终末期肾病患者除细胞外液量增加之外,外周血管阻力也增高。最典型的是,终末期肾病患者中有一小部分(10%)表现为透析抵抗高血压以及血浆肾素活性水平增高。应用药物抑制肾素-血管紧张素轴可以控制这些患者的高血压,提示了这个轴在透析抵抗高血压的发病机制中所起的作用。

慢性肾功能不全患者动脉的血管收缩的机制可能远较肾素-血管紧张素系统激活复杂。曾经有人认为血液中 Na^{+}-K^{+}-ATP 酶抑制药通过增加细胞内的钠从而增加外周血管阻力,并导致增加细胞内的钙,引起心肌平滑肌细胞收缩。其次,可以观察到慢性肾功能不全患者交感神经系统过度兴奋。在肾切除者中情况相反,提示这是通过

一种来自肾脏的信号来调节的。慢性肾功能不全患者高血压的其他机制还包括因为不对称的二甲基甲醇和(或)高半胱氨酸血症血浆浓度高，导致一氧化氮产物减少，使内皮依赖的血管舒张功能受损。还有人认为继发性甲状旁腺功能亢进促进钙离子进入心房壁的平滑肌细胞，从而引发高血压。然而，这个假设受到了质疑，因为关于高血压对甲状旁腺切除术反应的报道不一致，而需要进一步的研究。

高血压的另一个可能机制包括重组人促红细胞生成素(rHuEPO)的反应。因为使用重组人促红细胞生成素可使 20%～30%的透析患者高血压加重。在这项研究中高血压的可能机制是因为血红蛋白增多或者重组人促红细胞生成素刺激血管内皮收缩素释放增多，致使外周血管阻力增高引起的。其他可能机制与血液黏度增加、血管阻力增加(低氧血症调整了血管舒张功能)、重组人促红细胞生成素的直接血管加压作用以及一氧化氮合成受到抑制有关。

另一项假设分析了血清高尿酸浓度和高血压以及可能的血管疾病的进展之间的关系。这种假设是基于人类的血清尿酸浓度较非灵长类高，这可能是由于突变影响了尿酸酶的活性。研究者发现大鼠血清尿酸浓度升高时，血管疾病和盐敏感高血压随之进展。血管疾病牵涉到入球小动脉及其他小血管，和平滑肌细胞增殖有关。这很容易让人认为肾病患者普遍患有高血压是基于这个原因，因为盐敏感高血压者血清尿酸浓度总是表现为较高的血清尿酸水平。慢性肾功能不全患者尿酸增高主要是因为排泄减少，但这种尿酸增高的程度似乎比预期的排泄能力降低所引发的程度稍微低一些，因为体内所产生的尿酸有一些可能被胃肠道细菌降解为代谢产物。

在有肾脏疾病和高血压的患者，细胞外液量增加是最常见的发病机制。大多数被称为透析抵抗高血压的患者，通过强有力排出细胞外液量可得到有效治疗。因此，纠治透析患者高血压的基础必须是减少细胞外液量(也就是减少患者的“干体重”值)。所谓透析患者的“干体重”定义为细胞外液量不增多(如无水肿或渗出)、血压正常时的体重。但是，使患者达到“干体重”比较困难，因为患者会表现出低血压症状或腿部痉挛，因此要评估“真实”的“干体重”很困难。强有力的透析治疗措施就是每天的透析治疗可以控制高血压，这些患者一般不再需要血管扩张药。

经努力减少细胞外液量后，如果高血压仍持续存在，抑制肾素-血管紧张素轴的药物治疗[血管紧张素受体抑制药、血管紧张素转换酶(ACE)抑制药或β受体阻滞药]是合理的选择。这些药物同时具有保护心脏的价值。如果这些药物无效，也可以应用钙通道阻滞药如可乐定(clonidine)或米诺地尔(minoxidil)，但实际上最好的治疗方法仍然是减少细胞外液量。和其他药物一样，抗高血压药物的剂量要根据肾功能衰竭的程度进行调整。在血液透析过程中往往停用抗高血压药，因而在去除更多的细胞外液量时也不至于导致低血压。对恶性或治疗抵抗的高血压基本已罕用双侧肾切除。

(二)糖尿病

过去的 10 年中，在开始持续透析治疗的患者中，罹患糖尿病肾病的数量持续上升。在 2000 年，开始持续透析治疗的慢性肾功能不全患者中有 44%合并糖尿病，这个比例还有可能继续增长。合并糖尿病的透析患者心血管疾病的发病率、死亡率和所有原因导致的总死亡率高于没有糖尿病的透析患者。这可能源于糖尿病和高血压加速了血管损害。

(三)高脂血症

在慢性肾功能不全患者中，高脂血症较普通人群常见，血脂异常的类型也不同。肾病和慢性腹膜透析(CPD)或肾移植患者中，血浆低密度脂蛋白(LDL)水平增高常见。低密度脂蛋白增高程度和心血管疾病的倾向相关。慢性肾功能不全患者开始透析治疗前后，最常见的血脂异常是高三酰甘油血症，与此同时高密度脂蛋白(HDL)减少，尽管低密度脂蛋白和总胆固醇水平可能并不增高。尿毒症患者血清脂蛋白 a[Lp(a)]水平增高。血浆脂蛋白 a 浓度常和蛋白尿的严重程度有关，在病情急性活动期会明显升高。脂蛋白 a 增高是血液透析患者死于冠心病的独立危险因素。

高三酰甘油血症的主要机制是脂蛋白脂酶活性受损，极低密度脂蛋白降解减少。腹膜透析患者透析液中高葡萄糖浓度也促使高三酰甘油血症的发展。另一些慢性肾功能不全患者，在透析前

后应用的利尿药和β受体阻滞药也会导致高脂血症。

降低三酰甘油和低密度脂蛋白的措施包括限制饮食中的脂肪含量，有规律的锻炼，摄入鱼油、戒酒和避免服用引起血脂异常的药物。羟甲基戊二酸单酰辅酶A(HMG-CoA)降解酶抑制药(他汀类)是降解血浆中三酰甘油和低密度胆固醇的首选药物。终末期肾病患者使用他汀类药物是安全的，但需要调整剂量。肾移植后服用环孢素和他克莫司的患者，必须减少他汀类的剂量。透析患者很少应用安妥明或吉非罗齐，因为此类药物与心肌细胞溶解和肝脏毒性有关。一项前瞻性研究表明他汀类能同时降低透析患者的心血管系统死亡率和总死亡率。这对目前正在进行的前瞻性、随机化、安慰剂对照研究，如4D试验(Die Deutsche Diabetes Dialysis)、CHORUS研究(Cerivas-tatin in Heart Outcomes in Renal Disease: Understanding Survival)以及ALERT研究(Assessment of Lescol in Renal Transplantation)有指导意义。等到这些研究得出有效数据后，国家胆固醇教育项目成人治疗(the National Cholesterol Education Program Adult Treatment)指南制订小组将会对慢性肾功能衰竭患者血脂异常重新分级和制订治疗标准。

(四)高半胱氨酸血症

肾功能衰竭患者的血浆半胱氨酸水平往往升高。具体机制尚不清楚，显然肾功能受损、半胱氨酸清除减少是重要原因。小规模前瞻性、病例对照研究的结论认为透析和肾移植患者的高半胱氨酸血症与心血管事件有关。这不仅是原因一效果的关系，还需要注意的是，有其他动脉粥样硬化性疾病危险的患者，肾功能减退就能引起高半胱氨酸血症。治疗，血液透析前和血液透析中的患者，每天给予1～5mg叶酸，可使血浆半胱氨酸减少25%～30%；但在肾功能衰竭患者，如果剂量增大，如叶酸每天的摄入量>10mg/d，血浆半胱氨酸水平也不会进一步下降。但是降低血浆半胱氨酸水平是否会降低终末期肾病患者心血管并发症的危险性尚不得而知。由国家健康研究所(the National Institutes of Health)资助的随机化、安慰剂对照研究正在4 000例病情稳定的肾移植患者中验证，降低半胱氨酸治疗对心血管事件影响。

(五)血液透析相关性低血压

10%～30%的血液透析患者会出现临床显著的低血压。通常不会造成严重后果，但会发生脑血流灌注不足和(或)心血管系统不稳定(心肌缺血以及心律失常)。这些低血压的并发症至少部分与血液透析患者中收缩压和心血管死亡率间的U形关系有关。透析后收缩压低于110mmHg的患者的死亡率是文献报道的透析后收缩压在140～149mmHg的患者的2倍。理论上说，低血压增加了终末期肾病患者死亡的相对危险性，其机制包括急性冠状动脉综合征、自动调节功能丧失、缺血和心律失常。

如前所述，透析过程中发生低血压的最主要原因是短时间内排除了大量细胞外液量。心血管维持血压的代偿机制不能迅速奏效。由于血中尿素和其他分子的快速移除，致使细胞外液体转移到细胞内，而使血浆渗透压迅速降低。该机制还包括以下事实，即血浆渗透压将这些分子从细胞内移除到细胞外的速度，没有透析治疗把它们从血液中移除的速度快。另一个机制跟使用醋酸膜透析有关，因为醋酸盐能舒张动脉血管，当细胞外液量减少的时候可以使用血管收缩剂进行调整。其他造成血液透析时低血压的可能机制还包括：①心脏收缩和(或)舒张功能不良；②血清中的钾和钙的迅速减少，使心脏收缩功能受到抑制；③自主神经病(尤其是糖尿病患者)；④脓毒血症；⑤隐匿性出血(例如经皮静脉穿刺放置透析导管诱发的腹膜后出血或胃肠出血)；⑥在透析前或透析中进食导致内脏血管舒张；⑦透析当天服用抗高血压药物影响了对低血压的代偿机制；⑧比较罕见的，交感神经系统活性矛盾性降低或消失使低血压加剧。这种情况，在心率较慢以及系统血管阻力较低的患者中值得怀疑，而应注意观察。最后，透析中细胞外液量减少时，还可能会产生预料不到，导致心脏压塞生理学的心包积液。

减少低血压发生的方法包括使用高钠透析液，采用重碳酸盐膜(优于醋酸盐膜)。高钠渗透液抵消了从细胞外移向细胞内的液体，重碳酸盐膜不会引起血管舒张。防止低血压的方法还有慢速、少量去除细胞外液体。与此同时要求严格控制饮食，避免摄入过多液体以及还有过量盐的食物。再有，血液透析时停用抗高血压药物，透析时

适当降低透析液温度促使血管收缩。

(六)高磷血症、维生素D和冠状动脉钙化

慢性肾功能不全特别是接受透析治疗的患者中常见高磷血症。因为摄入的磷已经超过分泌排除或经透析去除的极限。高磷血症是继发性甲状旁腺功能亢进、血管和内脏器官钙化的重要原因。人体内的磷存在于各种磷酸盐中,但实验室检查时检测所有的磷离子作为血清磷总水平。组织学和放射学检查表明,终末期肾病患者冠状动脉钙化较普通人群显著得多,甚至在年轻的患者中也很常见[7～30岁,平均年龄(标准差S/D)为19岁±7岁]。血液透析患者的心脏死亡率和高磷血症、血清钙磷浓度乘积或血清甲状旁腺浓度(PTH)密切相关。与冠心病死亡和猝死的关系也较为肯定。高钙磷乘积(>60mg²/dl²)是血管或软组织钙化的重要危险因子,但是软组织中钙和磷的沉积与高磷血症关系更密切。例如,高磷血症通过一种成熟的依靠钠依赖的、磷敏感的转运机制介导,直接致使人主动脉平滑肌细胞钙化。

影响甲状旁腺功能状态的第二个因素是维生素D和对骨骼、血液中的钙,以及磷水平的调控。肾脏是将维生素D转换为其最大活性片段——1,25二羟维生素D_3或骨化三醇的器官。随着肾功能减退,骨化三醇减少。对甲状旁腺功能亢进的透析患者可以应用骨化三醇进行纠正。然而,骨化三醇促进肠道对钙和磷的吸收,因此,当血清磷浓度增高时,补充骨化三醇会加剧血管钙化。一项超声心动图对透析患者的研究提示,有90%血管钙化的患者接受维生素D治疗,而在没有血管钙化的患者中只有10%接受了维生素D治疗。维生素D不仅抑制血管平滑肌细胞增殖,而且诱导这些细胞表现为造骨细胞显型。另外一个补充骨化三醇很重要,但往往被忽视的并发症是过度抑制甲状旁腺素分泌导致“低逆转(low-turnover)”骨病。除了维生素D及其类似物,华法林干扰matrix Gla蛋白功能在血管钙化中的影响也不容忽视;Matrix Gla蛋白是一种维生素K依赖、由血管平滑肌分泌的抑制血管钙化的分子。

冠状动脉的钙总量已能用电子束计算机X线断层扫描检测。此技术在透析患者中很有价值,可以反映粥样硬化斑块中钙的总量。用这种方法检测冠状动脉钙含量的临床意义还在研究中。无论如何,慢性肾功能不全患者在开始透析治疗前后都有罹患冠心病的高危险性,所以无论是否发现冠状动脉钙化,都应当采取强有力的措施控制危险因素。

防治继发性甲状旁腺功能亢进的首要措施基于纠正高磷血症。这只有在患者每天从食物中摄入的磷<1g的情况下方能奏效。即使饮食控制得很好,许多患者仍需要餐后服用磷吸附剂。对血钙磷浓度乘积较高的患者,应选择不含钙的磷吸附剂如盐酸丝维拉姆(HC1)[sevelamer hydrochloride(Renagel)]以减少钙的摄入。与之相反,如果血钙浓度低,就应服用碳酸钙或醋酸钙,但只能在血钙不高时使用。如果有持续的低钙而血磷正常时(特别是有继发性甲状旁腺功能亢进的证据时),补充维生素D有效。如果血磷高于6mg/dl,补充维生素D促进钙、磷吸收,最终将会导致软组织钙化。考虑到甲状旁腺功能亢进的特殊治疗方法,骨化三醇具有特殊意义,因为它可提高甲状旁腺细胞在血钙升高时抑制甲状旁腺激素分泌的敏感性。在透析患者中,血钙升高抑制甲状旁腺激素水平,当使用骨化三醇时,血钙水平较低时就能诱发这种反应。总之,需要仔细监测血液钙、磷和甲状旁腺素浓度以防止高钙血症和软组织钙化。与过度抑制甲状旁腺激素分泌有关的另一个问题是会导致明显骨骼形态发育异常。因而值得强调,调控钙、磷和甲状旁腺激素的分泌是很复杂的。

(七)炎症和血清白蛋白

很多情况下低血清白蛋白被认为是营养不良的一个指标,但是引起透析患者低血清白蛋白和蛋白质储备减少还有其他原因。低白蛋白血症的重要性在于它是终末期肾病患者总死亡率和心血管死亡率的强烈的独立预测因子。在44%的慢性腹膜透析和20%的血液透析患者的血清白蛋白低于3.5g/dl。血清白蛋白浓度与年龄、液体超量、毛细血管渗漏、炎症和饮食所含蛋白有关。既往文献认为炎症本身在粥样硬化发展过程中起到主导作用,从而在普通人群中增加了心血管死亡的风险。在这些文献中,认为炎症的证据是发现C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)高。在对血液透析和腹膜透析的交叉评估中,也发现了C反应蛋白高和死亡率增高之间有类似的关系。

例如，Stenvinkle等认为在未行透析治疗的慢性肾功能不全患者中，动脉粥样硬化和低白蛋白血症、高C反应蛋白之间有较强的关联。这些患者的血浆脂蛋白a和纤维蛋白原水平往往也较高，这两个急性期的反应物被认为是动脉粥样硬化的独立因子。血浆致炎细胞因子、白介素1、白介素6和肿瘤坏死因子水平也与死亡率增高相关。这些发现提示，致炎细胞因子介导的炎症反应引起肾病患者血清白蛋白减少、肌肉组织重量减轻以及心血管疾病发展。这里的蛋白质储备减少应与由于对炎症的反应，使蛋白质的裂解增多相结合，而不是不正常的饮食(在营养不良中不正常的饮食是主要原因)。强调这个差别的原因，有说服力的证据提示未经透析的肾功能不全患者，当限制蛋白质饮食时，血清白蛋白水平仍增高。我们需要做的是控制炎症，然后观察血清白蛋白浓度。

终末期肾病患者引起炎症反应的机制尚不清楚，可能的机制详见表94-1。直接控制慢性肾功能不全患者炎症程度的特殊治疗措施，譬如阻止细胞因子或它们的作用，其安全性和有效性还需要进一步验证。

表94-1　肾病患者中炎症反应的可能原因

协同致病条件
充血性心力衰竭
缺血性心脏病
肾功能减退
细胞因子清除减少
糖代谢最终产物堆积
感染
和透析导管相关的
透析导管和瘘管
腹膜炎
透析所激发的
生物不相容的透析膜和腹膜透析溶液
暴露于被污染的透析溶液中的内毒素和细胞因子诱导的物质

二、缺血性心脏病

缺血性冠状动脉疾病(CAD)是终末期肾病患者发病率和死亡率的主要原因。与普通人群相比，终末期肾病患者不但发生急性冠状动脉事件的危险性增加，而且心肌梗死后的存活率也低下，2年的死亡率为73%。需要特别指出的是，在45岁开始血液透析治疗的患者中，行冠状动脉造影确诊为冠心病的比例，在有症状的患者中占73%，在没有症状的患者中占54%。已知心肌梗死的危险性与高血压、细胞外液量超负荷，血液透析过程中的低血压和缺氧，以及经动静脉瘘分流的血流增加有关。心绞痛在透析患者中是常见的，这些患者中有25%～30%的心电图或灌注扫描检查发现冠心病，即使主要的冠状动脉没有明显狭窄。这些患者的心绞痛是因为氧供和心肌氧需求之间的不平衡。氧供减少与贫血、血管舒张储备减少、血管内皮收缩功能异常以及心肌内小血管病变有关。后者是左心室壁肥厚和(或)细胞能量利用障碍的结果。另外，尿毒症、糖尿病自主神经病以及久坐不动的生活方式使严重的无症状冠心病比较常见。

关于心电图，透析后，QRS综合波本身的变化幅度与去细胞外液量有关，特别是左心室壁肥厚的患者。急性心肌缺血或梗死的典型心电图改变与没有肾病的患者是相似的。由于静息状态下心电图的异常，运动试验过程中心跳加快不明显或不出现心动过速(心脏自律性神经病变)或运动耐力显著降低，而使运动负荷试验在这些患者中的应用受到限制。最后，透析时或在透析治疗间期，血清钾和钙离子浓度的变化使心电图的解释变得复杂。连续检测心肌缺血的生化指标如肌酐激酶MB同工酶和(或)乳酸脱氢酶可以诊断透析患者的急性心肌梗死，但是特异性较低。在透析患者中，血清肌钙蛋白T水平和左心室重量相关，而且是所有因素导致的死亡率以及心血管死亡率的独立预测因子。对这些患者来说，血清肌钙蛋白T是检测急性心肌损伤的最精确生化指标。血清肌钙蛋白T高于0.8ng/ml诊断急性心肌损伤的敏感性和特异性分别为83%和91%。因此，在透析患者中，即使血清肌钙蛋白T轻微地升高也应仔细追究原因。

核医学检测冠心病的方法包括双嘧达莫-铊试验，但这项检查筛选冠心病的局限性在于它的敏感性波动于37%～86%，特异度接近75%，阳性预测值大约为70%。如果用非常规的对患者

同时进行双吡多醛激发试验和运动试验，可以得出更好的结果，这时实施^{201}Tl（铊）显像就能发现任何主要的冠状动脉病变。其检测冠心病的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值和总准确度分别达到92%、89%、71%、98%和90%。文献报道慢性肾病患者多巴酚丁胺负荷超声心动图试验的敏感性为69%～95%，特异性约为95%，这不失为症状可疑或等待肾移植患者检测冠心病的另一种好方法。

美国移植医师协会（The American Society of Transplant Physicians）建议所有拟行肾移植的患者都应行冠状动脉造影检查除外冠心病，除非他们发生冠心病的危险性非常小[例如没有冠心病、充血性心力衰竭（CHF），没有糖尿病史，年龄＜50岁]。高风险性患者（有心绞痛症状、有冠心病史的患者，或者年龄＞50岁有糖尿病的无症状患者）应建议行冠状动脉造影检测冠心病。对其他患者，应等到非创伤性检测方法得出阳性结果时才行冠状动脉造影。透析患者行外科手术时需要冠状动脉造影检测冠心病的筛选标准与此类似。

目前，冠状动脉造影被认为是检测慢性肾功能不全患者是否罹患冠心病及评价病变程度的金标准，但是，跟其他患者一样，除非考虑行干预性治疗（如冠状动脉旁路手术或经皮冠状动脉成形术），否则不应行这种创伤性检查。为了避免损伤残存的肾功能，造影剂的用量应降到最小。糖尿病或蛋白尿患者应特别考虑。除非高渗造影剂沉积造成心力衰竭或高钾血症，否则透析患者不要在冠状动脉造影后去透析。

治疗尿毒症患者心绞痛的方法类似于没有肾病的患者，但要将药物的剂量进行适当的调整（表94-2）。肾病患者能很好地耐受硝酸酯类、β受体阻滞药、血管紧张素转换酶（ACE）抑制药、血管紧张素Ⅱ受体阻滞药（ARBs）和钙通道阻滞药（而这些药物在透析前往往被停用以防止低血压）。尿毒症和冠心病患者抗血小板和抗凝治疗的好处尚不确定。小剂量阿司匹林在普通人群中确认能防止心肌梗死，在理论上，其价值超过对血小板功能的损伤，但可增加透析患者出血的危险性；此外，千万别忘了这些患者每周有3次全身肝素化。未分裂低分子肝素在终末期肾病患者中，表现出难以想象的活性，因为它们都聚集成小的缩氨酸。因此，在肾衰竭患者中不推荐这项治疗。冠心病的支持治疗包括应用促红细胞生成素纠正贫血，使血红蛋白达到100～110g/L（10～11g/dl），以减少透析患者运动诱发的心脏缺血。但合并充血性心力衰竭或缺血性心脏病的终末期肾病患者的血红蛋白提升到正常范围，并不能改善他们的存活率。

表94-2　肾衰竭时选择性心血管药物的用量

药物	调整方式	肾小球滤过率＞50	肾小球滤过率10～50	肾小球滤过率＜10	血液透析后的追加剂量
肾上腺素					
可乐定（Clonidine）	D	100%	100%	100%	无
甲磺酸多沙唑嗪（Doxazosin）	D	100%	100%	100%	无
α-甲基多巴肼（Methyldopa）	I	每8h	每8～12h	每12～24h	250mg
哌唑嗪（Prazosin）	D	100%	100%	100%	无
特拉唑嗪（Terazosin）	D	100%	100%	100%	?
血管紧张素转换酶抑制药					
贝那普利（Benazepril）	D	100%	75%～100%	50%	无
卡托普利（Captopril）	D	100%	75%	50%	25%～30%
西拉普利（Cilazapril）	D	75%	50%	10%～25%	无

（续 表）

药物	调整方式	肾小球滤过率>50	肾小球滤过率10～50	肾小球滤过率<10	血液透析后的追加剂量
	I	每24h	每24～48h	每72h	
依那普利(Enalapril)	D	100%	75%～100%	50%	20%～25%
福辛普利(Fosinopril)	D	100%	100%	75%	无
氟比洛芬(Lisinopril)	D	100%	50%～75%	25%～50%	20%
喷妥普利(Pentopril)	D	100%	50%～75%	50%	?
培多普利(Perindopril)	D	100%	75%	50%	25%～50%
喹那普利(Quinapril)	D	100%	75%～100%	50%	25%
(Ramapril)	D	100%	50%～75%	25%～50%	20%
血管紧张素Ⅱ受体阻滞药					
洛沙坦(Losartan)	D	100%	100%	100%	?
缬沙坦(Valsartan)	D	100%	100%	50%	?
抗心律失常药物					
胺碘酮(Amiodarone)	D	100%	100%	100%	无
溴苄铵(Bretylium)	D	100%	25%～50%	25%	无
丙吡胺(Disopyramide)	I	每8h	每12～24h	每24～48h	无
氟卡胺(Flecainide)	D	100%	100%	50%～75%	无
利多卡因(Lidocaine)	D	100%	100%	100%	无
美西律(Mexiletine)	D	100%	100%	50%～75%	无
N-乙酰普鲁卡因胺(N-Acetyl-procainamide)	D	100%	50%	25%	无
	I	每6～8h	每8～12h	每12～18h	
普鲁卡因胺(Procainamide)	I	每4h	每6～12h	每8～24h	200mg
普罗帕酮(Propafenone)	D	100%	100%	100%	无
奎尼丁(Quinidine)	D	100%	100%	75%	100～200mg
妥卡尼(Tocainide)	D	100%	100%	50%	200mg
β受体阻滞药					
醋丁酰心安(Acebutolol)	D	100%	50%	30%～50%	无
阿替洛尔(Atenolol)	D	100%	50%	30%～50%	25～50mg
	I	每24h	每48h	每96h	
倍他洛尔(Betaxolol)	D	100%	100%	50%	无
比索洛尔(Bisoprolol)	D	100%	75%	50%	?
卡维地洛(Carvedilol)	D	100%	100%	100%	无
拉贝洛尔(Labetalol)	D	100%	100%	100%	无
美托洛尔(Metoprolol)	D	100%	100%	100%	50mg

（续 表）

药物	调整方式	肾小球滤过率＞50	肾小球滤过率 10～50	肾小球滤过率＜10	血液透析后的追加剂量
奈丁乐(Nadolol)	D	100%	50%	25%	无
吲哚洛尔(Pindolol)	D	100%	100%	100%	无
普萘洛尔(Propranolol)	D	100%	100%	100%	无
索他洛尔(Sotalol)	D	100%	30%	15%～30%	80mg
噻吗洛尔(Timolol)	D	100%	100%	100%	无
钙通道阻滞药不需要调整					
强心苷					
洋地黄毒苷(Digitoxin)	D	100%	100%	50%～75%	无
地高辛(Digoxin)	D	100%	25%～75%	10%～25%	无
	I	每 24h	每 36h	每 48h	
离子结合药					
氨力农(Amrinone)	D	100%	100%	50%～75%	?
多巴酚丁胺(Dobutamine)	D	100%	100%	100%	?
米力农(Milrinone)	D	100%	100%	50%～75%	?
血管舒张药					
肼屈嗪(Hydralazine)	I	每 8h	每 8h	每 16h	无
甲磺酸非诺多泮(Fenoldopam)	D	100%	100%	100%	无
米诺地尔(Minoxidil)	D	100%	100%	50%～75%	无
硝普钠(Nitroprusside)	D	100%	100%	50%～75%	无

D. 剂量；I. 停用；?．不清楚

摘自：Aronoff GR, Berns JS, Brier ME, et al. Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults, 4th ed. Philadelphia: American College of Physicians; 1999: 24－37

透析过程中治疗心绞痛的措施包括：①停止超滤避免细胞外液量过多丧失；②减少通过透析器的血流，限制心脏的需氧量；③供氧。如果有低血压，补充生理盐水时，患者应置于头垂仰卧位(Trendelenburg' position)。必须在血压上升之后才能给予舌下含服硝酸甘油，因硝酸甘油会引起低血压。如果没有低血压，可以立即服用硝酸甘油，但必须监测血压。

终末期肾病患者心肌梗死急性期和长期的治疗方案类似于没有尿毒症的患者。控制细胞外液量的变化程度是非常重要的，为了达到这个目的，必须控制盐和液体的摄入，避免细胞外液量和体重的过度增加。控制高血压和贫血是前提。透析液中常规钾浓度是 2mmol/L，在冠心病患者（或接受地高辛治疗的患者）中可以增加到 3～3.5mmol/L 以防止心律失常。需要重申，控制饮食摄入的钾非常重要，是所有透析患者必须遵循的基本条例，要避免口服或在静脉滴注液中补充钾。发生致命性的高钾血症是很危险的，去除钾要数小时，并需要进行原本不必要的透析，使心血管压力增加。抗心律失常药物的使用应遵循血清水平。

目前尚缺乏药物和冠状动脉干预性措施治疗尿毒症患者的临床对比结果。同样缺乏对尿毒症

患者经皮冠状动脉成形术(PTCA)和冠状动脉旁路手术(CABG)的前瞻性随机研究对比结果。小规模的随机研究显示,在等待肾移植的糖尿病肾病患者,与药物治疗(钙通道阻滞药加阿司匹林)比较,经血管的再形成手术(CABG或PTCA)后,患者的死亡率和心脏事件发生率降低。还有一些回顾性研究认为终末期肾病患者冠状动脉旁路手术的效果比经皮冠状动脉成形术好。这和透析患者中冠状动脉旁路手术的死亡率将近12%是相关联的。与一般患者比较,透析患者的围手术期的死亡率更高,住院天数、在监护室待和辅助呼吸的时间均更长。这些数据强调,当内科医生推荐这种手术时,需确信冠状动脉旁路手术后,患者对生活质量能得到改善。心脏手术前一天需要进行透析以维持最合适的细胞外液量,及控制血钾和酸中毒。终末期肾病患者初次冠状动脉成形术,病变扩张方面的成功率 和普通人群大致相同(76%～96%),但缓解心绞痛的效果要低一些,波动于57%～92%。此外,终末期肾病患者冠状动脉成形术后的再狭窄率比较高(41%～80%),而没有糖尿病或尿毒症的患者大约只有33%。透析患者冠状动脉支架置入后,长期随访的明显再狭窄率和非透析患者没有差别(30%和25%)。然而,支架置入后2年透析组的死亡率高于参照组(15% 对 5%)。总之,当病情稳定的终末期肾病患者。需要冠状动脉血管的再形成重建时,冠状动脉旁路移植手术是一种可以选择的治疗方法。但在手术前要考虑到,预测能够改善生活质量。经皮冠状动脉成形术及支架置入术,适用于支病变或不能做冠状动脉旁路手术的患者。

三、充血性心力衰竭

透析患者中36%有充血性心力衰竭,透析后发生充血性心力衰竭使死亡率上升93%,和年龄、是否患有糖尿病或缺血性心肌病关系不大(图94-2)。终末期肾病患者的超声心动图检查显示“肥厚型心肌病”的表现较为普遍,其特征是左心室肥厚、非对称性室间隔肥厚和(或)收缩功能减退,或表现为扩张型心肌病。左心室壁向心性肥厚发生于现有高血压或曾患高血压的患者。充血性心力衰竭进展的危险因子包括高血压、糖尿病、持续性细胞外液量增加、贫血、动静脉瘘、缺血性心脏病、代谢性酸中毒、电解质紊乱、高钙血症、高磷血症,还有可能是尿毒症本身。成功的血液透析可显著改善心脏功能,可能的机制是控制高血压、纠正容量负荷的过大、去除尿毒症毒素以及血液pH值和电解质水平正常化(尤其是钙离子和钾离子)。在透析患者中,为了预防充血性心力衰竭,

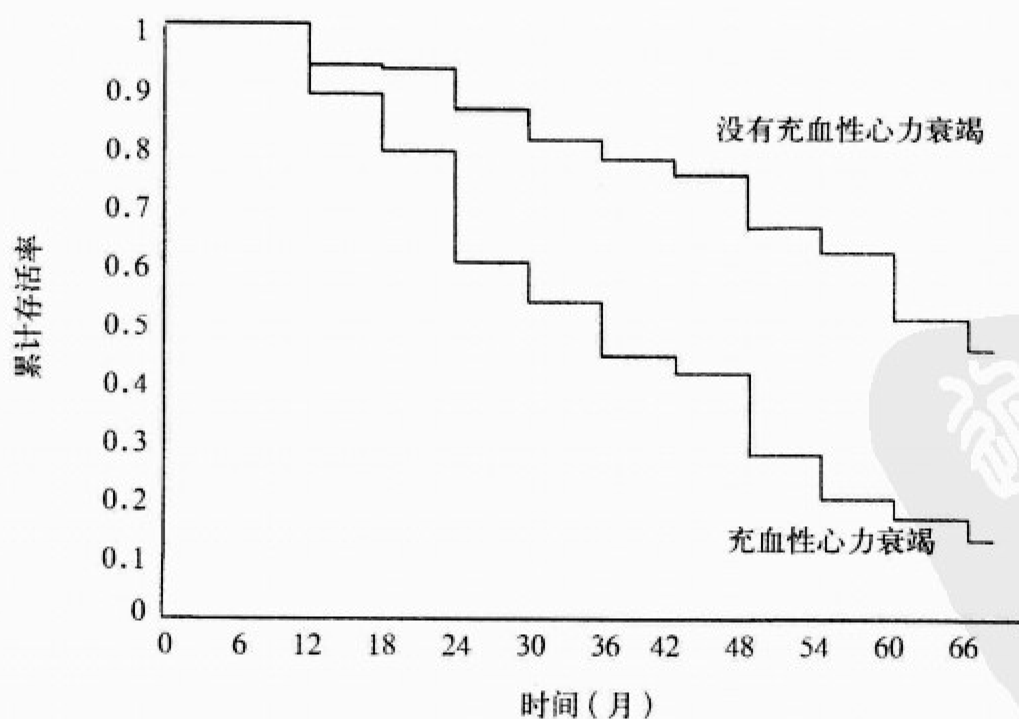


图94-2 有或无充血性心力衰竭患者开始终末期肾病治疗后的累计存活率比较

摘自:Kidney International. 1996,49:1428

要求严格控制细胞外液量和高血压。还有，控制饮食中盐和液体摄入也很重要，使患者体重尽可能接近估算的干体重(如前所述)。请注意当肌肉减轻而细胞外液量增加没有被发现，这时保持不变的体重，会误以为干体重正常。最后，如需测定动静脉瘘的影响，只需闭塞动静脉瘘，再测定心率是否减慢即可(Branham 征)。如果心率减慢Branham 征阳性，修补动静脉瘘可减少分流量，继而增加心脏所需要的氧量。

透析前控制充血性心力衰竭的措施要求卧床休息，规律使用利尿药去除过量的细胞外液体，以及应用血管紧张素转换酶抑制药或血管紧张素Ⅱ受体抑制药。对患有肾病的 2 型糖尿病患者，应用血管紧张素Ⅱ受体抑制药治疗能减少住院治疗的次数。这主要对有明确肾脏损害[血清肌酐 168μmol/L(1.9mg /dl)]和蛋白尿的患者中有益。这些治疗作用实际上与对高血压的治疗无关，此事实提示血管紧张素Ⅱ受体抑制药对心血管系统有特别的益处。有些肾功能不全的心力衰竭患者，用呋塞米时需要加用甲苯喹唑酮(metolazone)以改善细胞外液量的损失。对这些病例必须监测血钾水平。用襻利尿药治疗的患者钾排泄增多的主要原因是醛固酮增多。如同时应用地高辛，须调整到合适剂量并应时常监测血浆浓度。血液透析患者充血性心力衰竭的治疗包括卧床休息、给氧治疗、透析去除多余液体，还须排除其他引起的心力衰竭的原因——如心肌梗死、心律失常、心包炎或感染性心内膜炎。

血管紧张素转换酶抑制药治疗无肾功能不全的充血性心力衰竭患者可改善存活率。关于血管紧张素转换酶抑制药治疗中或重度肾功能衰竭患者充血性心力衰竭的作用，没有很好的研究。然而，与那些血压控制、血红蛋白浓度和透析情况相同的患者比较，经血管紧张素抑制药治疗 3 年后的透析患者的左心室重量下降。对糖尿病透析患者的回顾性研究发现血管紧张素转换酶抑制药可提高生存率。尽管，有这些正面报道，要警惕患者用合成的 AN69 透析膜透析时，应用血管紧张素转换酶抑制药治疗可能会发生变态反应。究其原因是血管舒缓激肽的累积，因为这种透析膜刺激血管舒缓激肽的释放，而血管紧张素转换酶抑制药阻止血管舒缓激肽的降解。另一个问题是血管紧张素抑制药治疗肾功能不全患者会促使肾小球滤过率急性下降(见下文)。通常这种肾功能下降是暂时的，但在有些患者中会持续存在。这种并发症发生于血清钠＜130mmol/L、收缩压低于100mmHg(13.3kPa)、严重慢性阻塞性肺病和肺源性心脏病的患者。为了防止肾功能突然减退，重要的是，对这些应用血管紧张素转换酶抑制药的患者，在用药 1 周后，测定血清肌酐和钾浓度。不能耐受血管紧张素转换酶抑制药的患者，可以使用肼屈嗪和硝酸酯类以达到“减轻后负荷”的作用。血管紧张素Ⅱ受体抑制药治疗慢性肾功能不全患者充血性心力衰竭的研究还没有广泛的评估，但和血管紧张素转换酶抑制药治疗比较，它们确实具备一些优势：较少发生高钾血症、咳嗽、血管水肿以及使用合成的 AN69 透析膜时的超敏反应。螺内酯治疗慢性肾功能不全患者充血性心力衰竭的耐受性和价值也尚不知道。β 受体阻滞药治疗充血性心力衰竭和肾病的研究也非常有限。β 受体阻滞药治疗无肾病的轻到中度充血性心力衰竭患者的疗效是肯定的，也许这些药物也会有益于肾病患者。

四、心包疾病

透析普及之前，心包炎被认为是尿毒症患者的终末期前兆。现在，有临床症状心包炎的发生率已经从 50%降至 5%～20%。尿毒症心包炎的病因不太清楚，但是，心包炎的发生很可能与尿毒症毒素堆积有关，因为强力透析常常与心包炎的改善有关。此外，心包炎多见于透析不充分的患者。与心包炎有关的其他因素包括：肝炎或细胞巨化病毒感染，或结核，或红斑狼疮，高钙血症和(或)甲状旁腺功能亢进。血液透析者心包炎的发生率高于腹膜透析者，可能是由于腹膜透析对中分子代谢产物的清除较多。这些中分子代谢产物或毒素的特性尚不知道。

透析相关性心包炎的基本治疗是强化透析(如每日血透，1～2 周)，为了防止心包内出血，应限制肝素的应用。吲哚美辛治疗心包炎的价值值得商榷，一项前瞻性、双盲研究认为吲哚美辛的基本作用是降体温，并不能缩短心包炎的临床缓解过程。

由于细胞外液量增加，透析患者中常见心包

积液。虽然积液常使心包炎变得复杂，但罕见心脏压塞。心脏压塞的重要线索是，在透析过程中反复发生和(或)严重的低血压。无论是否伴有心包炎，大量心包积液的治疗都是紧急的。强化透析会奏效，但过度去除液体会导致严重的低血压。如果透析不能见效，或发生与透析有关的血流动力学异常，心包切开引流是首选方案。限制型心包炎在透析患者中罕见，即使在有心包炎的患者中也少见。如果心脏形态正常或偏小的患者出现难治性右心衰竭，要高度怀疑心包缩窄。心导管检查可明确诊断，最佳治疗方案是心包切除(见第80章)。

五、感染性心内膜炎

有10%～20%的血液透析患者发生菌血症。最常见的是金黄色葡萄球菌，其菌血症的概率约为100个患者每个月有1.2次。除了金黄色葡萄球菌，心内膜炎的其他常见致病菌还有表皮葡萄球菌、链球菌、肠球菌和革兰阴性菌。感染性心内膜炎常见于经皮穿刺放置永久性或短期透析导管者(59%)，动静脉旁路手术(38%)以及动静脉瘘(3%)。其他与感染性心内膜炎有关的还有主动脉瓣钙化(28%～55%)和二尖瓣钙化(10%～40%)。钙化瓣膜会成为感染的孵化巢，主动脉瓣受累者超过80%。

怀疑感染性心内膜炎时，必须反复进行血培养、体格检查和超声心动图检查。菌血症患者排除感染性心内膜炎可选用经食管超声心动图(敏感度为100%，而经胸超声心动图仅为33%)。治疗感染性心内膜炎，需要静脉使用抗生素4～6周(见第81章)。血液透析患者罹患感染性心内膜炎置换心脏瓣膜的存活率是很低的。

六、心律失常

透析患者发生心律失常的危险因子包括：缺血性心脏病、继发性甲状旁腺功能亢进造成的传导系统钙化、心包炎、透析相关性低血压、透析引起酸碱度异常和电解质紊乱(高钾、低钾、高钙、低钙以及高镁血症)和低氧血症。幸运的是，除非患者原先患有心脏病、正服用洋地黄或有严重的低钾血症，否则严重心律失常并不常见。由于快速排钾，服用洋地黄的透析患者在透析过程中房性或室性心律失常明显增多。因此，洋地黄的治疗剂量要降到最低。还要注意，提高透析液中钾的浓度，可减少洋地黄毒性引起的心律失常，但这些患者要严格控制饮食中钾的摄入以防止高钾血症。

七、心力衰竭患者的肾功能

心力衰竭时，交感神经和肾素-血管紧张素-醛固酮轴活性增强，促使肾脏对盐的重吸收增多。这些反应使细胞外液量和血浆容量增加，导致水肿和心脏舒张末期容量增大。充血性心力衰竭还会引起血管加压素释放，导致水分过度重吸收。这些反应还伴有水摄入增多(可能与血管紧张素Ⅱ敏感的中枢口渴受体有关)，导致低钠血症，这是预后不良的重要指征。

充血性心力衰竭患者，肾脏血管收缩会引起血尿素氮(BUN)和血清肌酐的比值超过10∶1。虽然这个比值也会因肾灌注降低(肾前性氮质血症)而增加，但高的比值是确定有无胃肠道出血的指征。当盐和水重吸收增强(如心力衰竭时)，尿量和排钠减少，导致尿液比重和渗透压增高。尿液分析和邻甲氧基苯酚试验对诊断肾前性氮质血症很有价值。如果为肾前性氮质血症，这些检查都应该是正常的；而且没有蛋白尿或细胞或颗粒管型(后者提示肾脏损害)。与浓缩尿液相比，由于利尿治疗降低尿液的比重和渗透压，稀释细胞或颗粒管型，会掩盖这些特征，而不易诊断。

促使及加剧肾功能不全的因素包括：过度利尿、应用血管紧张素转换酶抑制药或非甾体类抗炎药(NSAIDs)及心功能恶化。在这些病例中，肾功能不全的基础是肾脏血流减少。肾小球滤过率依靠血管紧张素Ⅱ促使出球小动脉收缩，和阻断血管紧张素转换酶抑制药或管紧张素Ⅱ受体阻滞药可显著降低肾小球滤过率的反应。非甾体类抗炎药降低肾小球滤过率是通过阻止前列腺素释放，而使前列腺素介导的肾素-血管紧张素系统不发挥作用。最后，抗高血压药物(如肼屈嗪)是由于引起低血压、降低肾小球灌注压，从而降低肾小球滤过率。充血性心力衰竭患者治疗肾功能不全的首要目标是改善心功能(见第25章)。避免使用非甾体类抗炎药，谨慎使用利尿药，因为过度利尿会使患者肾脏清除率进一步降低。相对于血清

肌酐和钾浓度，仔细关注血尿素氮浓度对避免上述情况是必须的。充血性心力衰竭患者与血管紧张素转换酶抑制药相关的肾清除率降低（如血清肌酐明显升高）往往是暂时性生理反应。不过，如血清肌酐不能恢复到治疗前的水平，就应停药并考虑肾动脉狭窄的诊断。

八、心导管后的肾衰竭

（一）造影剂肾病

在糖尿病、多发性骨髓瘤、曾有过肾衰竭，还有特别是蛋白尿、容量损耗、心脏衰竭和造影剂用量过大时，放射性造影剂对肾脏损害的危险性很高。动脉造影后的肾衰竭的特征是非常短暂（持续5～7d），除非以前有肾脏损害。

造影剂通过改变肾脏血流动力学、和加强产生的氧自由基的毒性作用，使肾功能降低。在高风险患者中，应避免肾动脉造影方面的研究，但如果确实需要，应用最低剂量的造影剂。有研究比较了乙酰半胱氨酸和使用0.5ml生理盐水的水合作用 比较防止造影剂诱发的肾毒性，但结论相互矛盾。当血清肌酐高于133μmol/L（1.5mg/dl）时，于肾动脉造影前24h分次使用乙酰半胱氨酸的疗效明显。

（二）动脉粥样硬化斑块栓塞性肾病

这项并发症多见于侵袭性主动脉粥样硬化的老年患者。肾脏损伤是由于胆固醇栓子进到肾脏，最常见于侵袭性血管操作过程，如造影时对主动脉的操作、血管外科手术、抗凝和纤维蛋白溶解治疗后。文献报道冠状动脉造影后发生动脉粥样硬化斑块栓塞性肾衰竭低于2%。在动脉粥样硬化斑块栓塞性肾病中，血肌酐升高，而且往往不能恢复到基线水平。而且，肾功能不全进展性下降。动脉粥样硬化斑块也可发生在其他器官，如眼睛（眼底镜可见胆固醇斑块）、胰腺（胰腺炎）、皮肤（网状青斑或坏死）。尿液分析很重要，因其非常典型，不会含有细胞或颗粒管型（急性肾小管损伤的表现）。此病情可激活免疫反应，呈“活动性”表现，尿沉渣中有血尿及细胞管型、低补体血症、嗜伊红细胞增多症及血沉加快。对受累器官进行活检（如皮肤、肾脏）有助于诊断，但肾活检标本中未发现粥样硬化栓子也不能排除诊断，因为可能没有取到发生栓塞的部分。这种情况无特殊治疗。

九、肾衰竭时的心脏科用药

许多治疗心血管疾病的药物需要经肾脏降解清除。为避免药物的毒副作用，药物的剂量必须根据患者的肾小球清除率进行调整。肾功能受损时常用心血管药物的参考剂量见表94-2。

（一）地高辛

终末期肾病患者的地高辛分布量减少30%～50%，因此，地高辛的负荷剂量应减少。洋地黄的主要清除途径是通过肾小球滤过，所以其维持剂量也应相应减少。由于地高辛药动学的个体差异，只采用维持剂量的一般标准：每隔1天0.062 5～0.125mg即可达到血浆治疗浓度，但必须监测血清浓度，并以此调整剂量。如果没有先给负荷剂量或调整了维持剂量，血药浓度重新稳定需要大约3周时间（肾衰竭患者的地高辛半衰期是4.4d，而正常人只有1.6d）。地高辛与奎尼丁或维拉帕米合用会升高血浆地高辛浓度，产生临床毒性作用。

（二）β受体阻滞药

阿替洛尔和纳多洛尔主要在肾脏清除，所以，慢性肾功能衰竭患者需将剂量减少50%～70%。血液透析时应停用这些药物，因为有相当一部分会在透析过程中被清除。在透析后再给予常规剂量（见表94-2）。

（三）硝普钠

透析或透析前患者，注射硝普钠可引起硫氰酸盐沉积。硫氰酸盐会引起神经毒性如神志不清、反射亢进和惊厥。所以，慢性肾功能不全患者的硝普钠用量应降至最小，并尽可能缩短用药时间。为防止毒性作用应监测血浆氰化物和硫氰酸盐水平。

甲磺酸非诺多泮（fenoldopam）是一种多巴胺1受体拮抗药，能增加肾脏血流量和肾小球滤过率，对严重高血压的肾病患者，可以很好的代替硝普钠。

（四）血管紧张素转换酶抑制剂

在中度或进展性慢性肾功能不全患者，血管紧张素转换酶抑制药（除了福辛普利）也应减少大约50%，因为它们及其代谢产物也从肾脏排泄。转换酶抑制药累积导致血液毒性，可表现为从粒细胞减少到发育不全性贫血。对透析前患者，血

管紧张素转换酶抑制药和血管紧张素Ⅱ受体阻滞药有另外两种毒性作用。首先，通过抑制血管紧张素刺激醛固酮释放，使钾排出减少，从而引起高钾血症。其次，使肾动脉狭窄及有其他影响肾素-血管紧张素的情况（包括充血性心力衰竭）的患者肾功能迅速恶化。肾小球滤过率降低的机制是抑制了血管紧张素引起的出球小动脉收缩。因而发生的小动脉扩张导致跨肾小球毛细血管壁的静流体压的降低。这些药物和其他抗高血压药物一样，在血液透析的当天早上停止服用，防止发生低血压。

（五）环孢素和他克莫司

心脏移植患者应用环孢素和他克莫司经常引起急性肾功能减退，并可进展为慢性肾功能衰竭。这些药物使肾小球入球和出球小动脉收缩，导致肾血流减少，肾小球滤过率降低。另外还会损伤近端肾小管（空泡变性、包涵体和线粒体肿胀）。急性使用时还会发生高钾血症和肾小管性酸中毒，但减少药物剂量后可逆转。慢性损伤、不可逆的肾脏毒性作用的进展与肾小管间隙纤维化、肾小管萎缩、小动脉玻璃样变性以及肾小球硬化有关。尽管这些改变可保持稳定，约7%的长期应用环孢素治疗的心脏移植患者，可能进展为终末期肾病。溶血性尿毒综合征，被认为与这些药物有关，推测是由于内皮细胞受损，但并不常见。其机制尚不清楚。

参考文献（略）

见本书所附光盘



第95章　运动和心血管系统

Gerald F. Fletcher / Thomas R. Flipse / Keith R. Oken

（程蕾蕾　译　孙静平　校）

一、急性血流动力学 / 2122
(一)运动时的循环系统调节 / 2122
(二)运动类型和心血管反应 / 2124
二、体能训练 / 2124
(一)性别差异 / 2125
(二)年龄差异 / 2125
(三)锻炼的实施 / 2126
三、运动员心脏 / 2127
四、猝死 / 2128

运动对健康人、有心血管疾病高风险因子和已有心血管疾病的人都有好处。本章阐述运动的血流动力学和对健康的益处，运动项目的条件，运动员心脏以及运动引发的猝死。

一、急性血流动力学

体力活动时，能量支出增加。心血管代偿机制是神经系统、生化和生理因素的综合表现。一般认为心血管系统"控制中心"位于大脑延髓前侧部，对中枢和外周输入信号都能产生反应。中枢刺激从大脑感觉动作中心发出。外周刺激产生于肌肉、关节和血管系统的机械感受受体、肌肉和血管系统的化学感受受体以及血管系统的压力感受受体。这些刺激通过自主性传入纤维传导。控制中心调节心排血量，根据器官和组织的代谢需求进行分配。

"前馈(feed-forward)"命令系统位于大脑皮质运动区，对心血管系统的信号产生快速调节反应，优化组织灌注，维持中枢血压。这个中枢的命令能最大限度地控制运动时的心率(HR)，并参与调整运动前的预期反应。更高一级命令中枢对该中枢控制中心的刺激会影响自律性神经活动。这可以解释"情绪"对心血管系统反应的影响。

心血管控制中心同样接受外周受体传入的信息。牵拉、肌肉张力、关节机械感受受体激发的传入性冲动，对运动时心血管系统血流动力学的调整非常重要。代谢产物刺激肌肉化学感受受体对中枢控制中心产生同样的影响。这种反应性神经传入信息，被称之为"运动加压反射(exercise pressor reflex)"，产生快速反馈，根据体力活动情况调整自主神经传出信号。

血管压力感受器位于主动脉弓和颈动脉窦。它们对动脉血压的改变产生反应，并通过调整交感和副交感神经之间的互相作用而调节心率。动脉压力感受器从活动时短时间内血压的改变中保护心血管系统。心房、心室和肺血管的活跃的心肺机械感受器帮助调节循环反射。血压升高的适应性反应是心率变慢。低血压时情况则相反。体力活动时，这个反馈机制会相应变化，允许血压升高。主动脉和颈动脉体内的化学感受器对动脉氧、二氧化碳和氢离子浓度比较敏感。动脉氧分压降低，促使动脉血压升高，而二氧化碳和氢离子浓度的改变对血压的影响相对较小。

(一)运动时的循环系统调节

运动时的循环系统调节牵涉到一系列复杂的调节，最终根据代谢需要相应增加心排血量。这

些变化确保满足运动肌肉的代谢需求、不会产生高热、以及保障主要器官的血流量。通过增加心排血量、血流重新分布(内脏血流减少),以保证充足的血流分配到运动的肌肉。心排血量为每搏量(SV)和心率(HR)的乘积。无论是否经过训练,男性静息时的心排血量一般为 5L/min,女性大约低 25%。

体力锻炼前,静息心排血量立即增加,就好像自主神经有预期反应,导致心动过速,静脉回流增加。运动开始后,心排血量迅速增加,直至运动强度达到稳定。然后心排血量逐步增加直至到达平台。体力活动时血流动力学反应的程度与运动强度以及有关的肌肉相关。在惯于久坐的人,最大限度运动时的心排血量将增加近 4 倍,平均为20～22L/min。而优秀运动员可以增加 8 倍,为 35～40L/min。

1. 运动时的心率改变　从静息状态到剧烈运动,心率快速上升到 160～180/min。在短期内最大的运动后,心率可达到 240/min。心率最初快速上升可能是中枢调节影响或是对肌肉机械感受器的快速反应。心率快速上升大部分是因为迷走神经功能削弱。后期的心率增加是肺牵拉感受器的反应增加交感神经张力,更多地抑制副交感神经。血液循环中增加的儿茶酚胺也有作用。运动时,心排血量的增加主要是由于心率增加,而非每搏量。当心排血量增加到最大值的一半时,每搏量就已经达到最高平台。心排血量的更进一步地增加靠的是增加心率。

2. 运动时的每搏量变化　两种生理机制影响每搏量。静脉回流增加使舒张期充盈增加,以及更加强有力的收缩。神经激素的影响直接增强收缩力。

3. 增强舒张期充盈　心率减慢或静脉回流增多可增加心室舒张期充盈(前负荷)。舒张末期容量增加牵拉心肌纤维,促使肌原纤维重叠,改善心室顺应性。继而增加收缩力和每搏量。一般认为从静息到运动或从直立位改变为仰卧位的转换时,每搏量的增加与上述机制有关。静息状态下仰卧位的心排血量和每搏量最大。仰卧位的每搏量已经接近静息状态下的最大值,运动时仅轻微增加。正常人仰卧位运动,主要通过增快心率增加心排血量,每搏量增加的很少。直立位时,静脉回流入心脏较少,因此静息时的心排血量和每搏量也较小。直立运动时,每搏量在斜靠位可达到最大值,通常心室舒张内径不增大。

4. 改善收缩期的排空　直立运动时,每搏量的增加是舒张期充盈加强和收缩期排空更完全的综合结果。运动引起循环儿茶酚胺增加,增强心肌收缩。直立运动早期,心排血量增加是因为每搏量和心率同时增加。运动后期,心排血量进一步增加主要是因为心率增快。

5. 运动时心排血量的分布　到组织的血流量一般与代谢活动成比例。在静息状态下,20%的心排血量供给骨骼肌。体力活动时,增加的心排血量,大部分(最多可达 85%)转移到正在运动的肌肉。每 100g 肌肉每分钟的血流量可从 4～7ml 增加到 50～75ml。即使在活动的肌肉中,增加的血流量也是高度调节的。最大量的血流分布到糖分解能力最大的组织、肌肉有氧代谢活跃的部分。

局部新陈代谢条件、血管收缩的神经激素调节情况调整活动肌肉的血流。局部反应主要基于运动肌肉血管扩张代谢产物的累积。

用力时,副交感神经活动削弱,交感神经最大限度发挥作用。导致交感神经节后神经末梢释放去甲肾上腺素增多。血浆肾上腺素水平也增高。因此,大多数血管床收缩,而运动肌肉中的那些血管床因受血管舒张代谢产物的影响而不收缩。轻微至中度运动时皮肤血流量增加,有利于机体降低体温。运动量进一步增加,皮肤血流量进行性减少,因为增高的皮肤血管交感神经张力掩盖了血管舒张调节体温的反应。肾脏和内脏的组织只摄取其血供中 10%～25%的氧气,因此,这些组织中血流量明显减少后,它们通过增加对氧气的摄取比例耐受。有些组织不能适应这样的血供减少。静息状态下,心脏摄取冠状动脉血流中 75%的氧气。因为储备余地有限和心肌代谢要求增加,运动时冠状动脉血流量增加 4 倍。运动时脑血流量也增加 25%～30%。但极限运动时,脑血流量可因过度通气和呼吸性碱中毒而减少。

运动结束时,由于交感神经张力减弱,迷走神经活性重新加强,使心率和心排血量骤然下降。与之相反,因肌肉血内的血管扩张仍持续,在一定时间内全身血管阻力仍然较低。因此,动脉压下

降，常低于运动前水平，经过一段时间（最多12h）恢复。然后，由于压力感受器的反射使血压保持稳定。

（二）运动类型和心血管反应

不同类型的运动施加于心血管系统的负荷不同。等张（动态）运动的定义为一组大肌肉收缩引起的动作。主要导致心脏的容量负荷。等长（静态的）运动定义为一组小肌肉的持续收缩，但不引起动作。它对心脏施加的压力负荷大于容量负荷。等张运动时急性负荷的特征是心排血量和氧耗量（VO_2）同时显著增加，系统血管阻力减小。相反，等长运动增加系统血管阻力，而心排血量和氧耗量的变化极小。第三种运动类型是阻力运动。这结合了等张运动和等长运动，肌肉收缩伴有动作，譬如举重。大多数活动，如体育活动或工作相关的活动，都是这三种活动类型的结合（表95-1）。

表95-1　运动类型

	等张运动	等长运动	阻力运动
可选术语	动态	静态的	有抵抗力的
举例	跑步	静止紧握	举重
摄氧	最大	最小	中等
心排血量	最大	最小	中等
外周阻力	下降明显	稍微下降	中等
血压	下降	上升	上升

1. 等张（动态）运动　等张运动的反应是通过中枢和外周的适应性调节的，使运送到运动肌肉的氧量增加。在惯于久坐的正常人，从静息状态到极限运动时氧耗量增加10倍，而在世界级运动员中增加更为显著。最大氧耗量被认为是训练水平或程度的指标。

在急性等张运动中，譬如跑步，外周血管阻力下降。运动肌肉中的血管显著扩张，胜过内脏和肾脏的血管收缩作用。在活跃的肌肉中，局部对低氧，pH值下降和局部温度升高的自动调节反应导致血管扩张。

在延长的动态锻炼中，骨骼肌的代谢主要是需氧代谢，要求氧供显著增加以满足对三磷腺苷代谢需求量的增多。氧供需求量的增加是通过增加局部血流量和摄氧量调节的。

2. 等长（静态的）运动　心血管系统对等长运动的急性反应是不同的。维持小肌肉组收缩力所需的氧供较少。等长运动时，心排血量稍有增加，就能维持所需的耗氧量。在肌肉收缩过程中，由于血管受到机械挤压，使局部血流增加受限。实际上局部血流减少。为了维持局部灌注，触发了一种升压反应。这种反应至少在部分程度上由正在收缩的肌肉的反应进行调停。血压的升高与相关肌肉张力和重量是成比例的。

通常血压增高、静脉回流不增加造成每搏量下降。在“纯状态（pure state）”静态的运动表现为压力负荷或收缩负荷。为了维持较高的心排血量，心率必须增快，通常超出活跃的肌肉组的代谢需求。

3. 阻力（耐力）运动　阻力运动是反复性的拮抗阻力的活动，使肌肉张力轻到中度增加。阻力运动的反应决定于等张和等长运动的程度。

举重是阻力运动的典型，尽管其等长运动成分较多。举重时血压和心率变化是与肌肉收缩的强度、和牵涉到的肌肉组的重量（mass）、以及收缩持续时间是成比例的。举重训练显示血压快速上升。此被认为是由于肌肉张力增加导致肌肉灌注受限以及中枢介导的压力反应的结果。身体上部极限阻力运动时心率变化较小，极限等张运动时变化较大。因此，与极限动态活动相比，极限阻力活动心率×血压的乘积较小。

以前，阻力运动的安全性受到质疑，但这种观点已经被反驳，有数个报告提示，即使在有心脏病的患者，中等度的阻力训练项目也是安全的。目前，普遍认为阻力训练（规律的安排）对增加肌肉强度、灵活性、功能性 都有好处；但对总的心血管健康状况和存活寿命而言，等张运动更为明显。

二、体能训练

体能训练在不同方面影响心血管系统和肌肉骨骼系统，可提高工作效率和运动能力。重复动态锻炼时，训练时的最大氧耗量可能增加2～3倍。心排血量的增加和外周适应性调整增加氧气摄取量的作用是相等的。训练能改变心脏结构和功能，使每搏量随锻炼而增加。

静息状态下，经过和未经训练的人的心排血量相似。持久的训练使得静息状态下副交感神经

张力增加，交感神经活动减少。在有些健康运动员中，有心跳低于每分钟 30 次的记录。这些人是以增加每搏量维持心排血量。训练引起血容量增加和心肌内在的因素，被引证为静息和活动时每搏量增加的源泉（表 95-2）。运动过程中，经过训练的人比惯于久坐的人可获得更大的极限心排血量。未经训练者，从静息到活动，每搏量增加较小，心排血量的增加主要由于心动过速。经过训练后，心脏性能改善是 Frank-Starling 机制和心肌收缩舒张增强的继发性结果。

表 95-2 运动锻炼的临床效果

运动锻炼的临床效果
氧耗量增加
心脏每搏量增加
极限活动时心排血量增加
静息状态下副交感神经张力增加
静息状态下交感神经张力减小
静息状态下心率减慢

原本惯于久坐的人经过 8 周有氧训练可增加每搏量。这个变化和左心室舒张末期内径代偿性增加、收缩末期腔室大小不变甚至缩小有关。不过，这种张末期内径的增加明显低于经过很好训练的运动员。这种差异的原因究竟是长期的训练、基因因素还是两者都是，尚不了解。训练终止后 3 周，改变很大程度上复原。

数项因素影响运动训练时心脏的适应性。副交感神经介导的心动过缓延长舒张充盈时间。扩大（张）的血浆容量增加前负荷。这些变化通过 Frank-Starling 机制增加收缩力。一些研究显示加强训练改善左心室顺应性。这可能因为增加了舒张早期充盈和使运动时的心肌峰值长度变长（见表 95-2）。

这些生理变化同时伴有生化和心肌纤维的超微变化，这在动物心脏模型上已经得到证实。乳酸脱氢酶和丙酮酸酶活性增加，增强了心肌细胞的呼吸容量。心肌细胞增大，线粒体和肌原纤维增多。肌纤维膜和肌质网状组织的超微结构改变可能影响细胞内钙的动态平衡，可能解释训练的心脏舒张功能的改善。

心包脏层冠状动脉对运动的反应是增加截面的面积。已证实冠状动脉微循环也有变化。动物实验显示毛细血管密度和毛细血管/纤维之比增加。同时还观察到毛细血管和心肌细胞之间的传播距离缩小。一些数据表明，训练可促使缺血血管床的冠状动脉侧支形成。这些适应性改变也许会使心脏更好地适应短暂缺血，以及在运动中总氧化容量较低区域的功能。因而，训练引起的心肌适应性改变可能可以保护心肌缺血。

骨骼肌同样对长时间训练产生适应性变化，提高氧提取率。毛细血管密度和毛细血管/纤维之比增加。线粒体数量增加，线粒体氧化酶浓度增加。其他细胞水平的适应性调节还包括肌红蛋白水平增高，脂肪代谢中的酶浓度增高，ATP 酶活性增高。

（一）性别差异

数据显示，动态和静态运动时，女性和男性有类似的反应质量。已证明，一些在数量上的差异，在任何亚极限耗氧水平下，十几岁的女孩的心排血量比男孩高 5%～10%。这可能与女性血红蛋白浓度低 10%有关。为了传输相同数量的氧气，心排血量成比例增加。女性最大氧容量大约比男性低 50%。调整到干体重情况下，其差别为10%～15%，更精确地反映了性别之间的差异。女性和男性骨骼肌纤维的数量和种类分布相似。由于某些尚不清楚的原因，男性的肌肉纤维肥大，造成更大截面肌肉的重量较大。虽然调整截面面积后，男性和女性相似，但男性增加的肌肉重量产生更强的等长力。

运动引起的每搏量增加在两性之间也不同。男性表现为射血分数进行性增加，而舒张末期容量不增加或仅轻微增加。相反，女性倾向于增加舒张末期容量，而射血分数增加不明显。与男性射血分数进行性增加的比较，在运动过程中，女性的射血分数有一个平台期。

（二）年龄差异

给老年人安排运动锻炼时要特别考虑。老年人的最大舒张末期容量，最大心率、左心室射血分数和心排血量的增加都比年轻人低。老年人中，冠状动脉疾病常见，会影响心脏对运动时的反应。此外，运动引起的心肌缺血，心律失常可增加发生不良反应的危险。影响老年人（＞65 岁）活动能力的一个关键性独立因素是灵活性。整个培训工

作的重点是要提高健康有关体能、减少各种慢性疾病的发生，提高整体生活质量。大量事实表明，体力活动、阻力和耐力型运动，能大大提高这些指标，提高独立和整体功能。

老年人在开始锻炼之前，最好先行医学评估。这一评估不仅应包括"重点"体检，而应找出在这个年龄组常有的心理上的参与限制。健康的老年人，希望参与低到中强度的活动，如步行，这不需要行运动试验。然而，如果是剧烈活动或是心脏病患者，应做运动试验。此外，需要调查任何可能因增加热量支出，而导致的营养不足。需兼顾药物治疗情况，是否会与运动项目发生相互作用。

与年轻人一样，耐力和阻力活动的结合，对老年人达到健康和健身的目标是最佳的。不过，对老年人的运动强度、频率、持续时间和运动方式需要特别具体的意见。老年人的活动能力，无论在运动训练前后，通常都较低。此外，由于许多老年人已惯于久坐多年，特别是肌肉组织往往明显丧失健康。由于肌肉骨骼、特别是关节的限制，都严重限制运动。因此，安排低能量支出的运动项目非常重要，尤其是最初几周，此后可逐步增加。在这些情况下，要鼓励他们增加运动频率（缩短持续时间），甚至可能每天 3～4 次。对这个年龄组推荐高强度训练时要特别谨慎，因为可能造成肌肉骨骼损伤。

那些因身体或社会心理因素影响、因而运动持续时间受限（每次＜15min）也应尝试更频繁地运动。相反，对那些不受限制的，延长活动持续时间到每次 45～60min，有利于增加热量支出和改善危险因素，如肥胖、脂质异常、高血压和高血糖。

许多老年人有内科的及体力的伴随症状（如整形外科的、神经的和血管的），可能会被与支撑体重有关的运动所恶化，特别像慢跑这样的活动。有些老年人连走路都困难。因此，即使是看似不大的活动，应仔细考虑可能带来的负面影响，特别是当这项运动需要他们支撑全部体重的时候。

（三）锻炼的实施

活动类型、频率、持续时间、强度和进展情况决定体力活动的效果。流行病学研究提示中等强度活动，如快速步行规律地进行，对男、女性都有保护心脏的作用。更强的活动可能对心脏保护作用更大，但主要的好处都产生于中等度的活动。此外，适应性是一个强有力的、独立的心血管危险因素预报器。高强度活动项目通常依从性较低，肌肉骨骼损伤较多。因此，在老年人中一般不推荐高强度运动项目。

目前的指南推荐任何年龄段的人进行中等强度活动每次 30～60min，每周 4～6 次，或至少每天做中等强度的体力活动 30min。目前，只有 10%～20% 的人口能达到这一建议目标。因为只有一小部分的人口从事体力劳动的职业，多数人需要于余暇从事这项活动。推荐的活动包括快速步行、骑自行车、游泳和积极的庭院工作。任何一次活动持续时间至少要 10min，每天累计至少 30min。鼓励惯于久坐的人，从"舒服"的活动开始，并逐步发展为每天 30～60min 的日常活动。鼓励那些已经达到标准的以及希望进一步增加活动量的人这样去做。图 95-1 显示了有效训练项目的目标。活动项目中要加入阻力训练以增加肌肉强度。阻力训练有 8～10 套活动方式，每套重复 10～15 次（手臂、肩膀、胸部、躯干、背部、臀部和腿部），推荐每周至少 2d 达到中到高强度[例如 4.54～6.80kg（10～15 磅）举重量]。

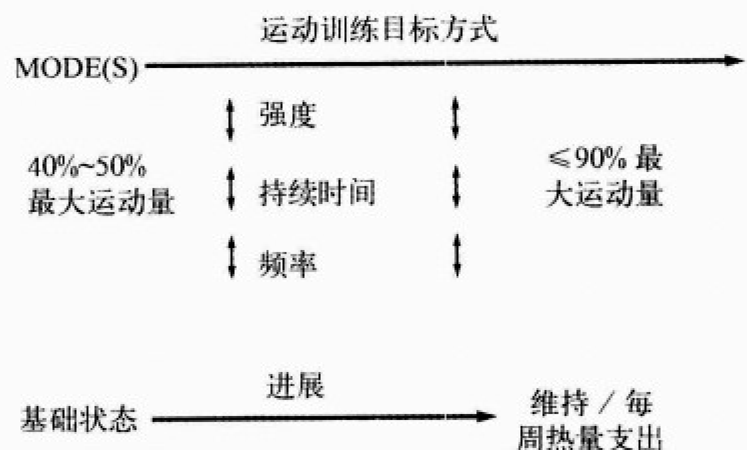


图 95-1　运动训练模式目标

"方式"指运动类型，如散步、游泳或骑自行车。"最大运动量"指峰值运动试验状态，可用氧耗量、代谢单位、热量支出或可察觉的尽力表示。强度、持续时间和频率可适当增减，最终使每周总热量支出保持稳定

医生和其他保健专业人员应鼓励大众及患者采用这些准则。由于时间和财力的限制，将预防纳入医疗实践的做法具有挑战性。为解决这些问题，制定疾病控制和预防中心（the Centers for Disease Control and Prevention）医生评估和辅导

的工作计划(进度)(the Physician-Based Assessment and Counseling)。这个系统包括一个简单的有关体力活动辅导的讨论,及阐明临床医生怎样在医务辅助人员的帮助下,有效地将体力活动咨询发展为与繁忙的临床实践一体化。

三、运动员心脏

训练有素的健康运动员的心脏结构较普通人群明显不同。无论年龄大小,强化训练使左心室重量增加。这种心脏肥大是对工作负荷增加的生理性反应。

训练持续时间和活动类型影响心脏大小和结构变化的程度。短期训练不会对心脏内径产生影响,虽然,最大氧耗量和极限下心率有所改善,延长耐力训练引起左心室增大,训练终止后回复到原有水平。这种状态不会有任何明显的不利影响。虽然,有些特殊训练的需求确定运动员心脏结构的改变,但是个体对训练发生反应的差异非常大。等张训练的运动员心脏发生离心性肥厚,室壁轻微肥厚,同时左心室舒张末期容量增加。左心室容量和室壁厚度之比维持正常。可能因为房室瓣环扩大,这些运动员的多瓣膜反流发生率高。相反,等长训练的运动员表现为向心性肥厚,心肌对称性肥厚,与惯于久坐的人相比,舒张末期容量变化很小。等长运动的向心性肥厚不伴有心室顺应性的变化。相反,使用合成类固醇的等长运动训练的运动员,其舒张期充盈参数不正常。这些研究认为,合成类固醇可能干扰正常的生理性肥大,导致心肌“僵硬度”增加。

运动对心脏结构适应性的影响,对心肌血流和长期心血管健康的作用尚不清楚。对运动训练发生反应的功能性肥大和病理性肥大是不一样的。运动训练时,心肌超负荷只是暂时的,在运动间歇有恢复期(即:运动停止后的一段时间内可以恢复)。训练有关的心脏肥大不会伴发左心室进展性“削弱”。即使优秀运动员的 心脏大于惯于久坐的人,但用体表面积校正后,也就是正常的上限。虽然如此,约 5% 运动员心脏的内径扩大到近似扩张型心肌病患者的心脏,但这种扩张收缩功能无异常,表现为极度的生理性适应,其远期后果尚不得而知。没有什么有说服力的证据表明运动训练会“损伤”正常心脏。与此相反,以每搏量和最大心排血量来衡量,运动员心脏的功能容量要大得多。

运动员心血管检查的特征是静息状态下心动过缓,心率随呼吸的变化增大。心动过缓是由于迷走神经张力的增加。虽然,运动员中,每分钟 30～40 次的心率很常见,如果没有症状,不需要干预性治疗。由于左心室增大,心尖搏动位置可能轻度移位,但如果位移较大提示病理性改变。运动员中经常听到第三和第四心音,特别是在仰卧位时。在运动员中,这是正常的。收缩期杂音也很常见,是因为每搏量增大或房室瓣环增大造成的功能性反流的缘故。

高强度训练的运动员中常见心电图异常,(表 95-3)。这些包括窦性心动过缓、伴有窦性心律失常,窦性停搏伴交界性逸搏,一度房室传导阻滞,以及莫氏Ⅰ型二度房室传导阻滞。这些很可能是迷走神经调节引起的,运动或阿托品试验可终止。由于左心房增大,常见 P 波变化。QRS 振幅提示心室肥大,通常可见下壁导联 T 波倒置。青少年 T 波模式(胸前导联 T 波倒置)和 T 波起始部抬高也较常见。“张力”模式,ST-T 下降支坡度减缓提示复极异常,并不常见,但可见于进行等长运动的运动员。胸部 X 线片可提示心脏扩大征,心/胸比率为 0.5～0.6。此表现不考虑为病理性的。

表 95-3　高强度训练的运动员的心电图变化

窦性心动过缓和窦性停搏
房室传导阻滞
一度
二度Ⅰ型
P 波形态改变
左心室肥大的 QRS 振幅改变
T 波改变

超声心动图是评估与体力锻炼有关的心脏肥大的最佳工具,可有鉴别功能性肥大和肥厚型心肌病。有时,左室壁厚度超过 13mm 或室间隔非对称性肥厚造成诊断上的困难。鉴别诊断的重要性在于肥厚型心肌病运动时有猝死的危险性(见第 77 章)。在这些病例中,需要筛查亲属和(或)通过停止锻炼一段时间,诱发恢复。临床医生的

任务是鉴别运动时的生理性适应，还是病理情况，这在运动员中发生的频率与普通人群相似。

四、猝　死

猝死在运动员中罕见，但总是引起公众注意，特别是当猝死者为年轻、强壮、表现明显健康者。通过美国心脏协会（AHA）和其他组织的努力，规则的锻炼被鼓励为健康生活方式的一部分。因此，当猝死发生时，内科医生和其他健康工作者可能会被要求在媒体关注面前捍卫他们的建议，并发现他们自己可能需要处理运动员、父母和教练的焦虑。幸运的是，运动中的猝死是非常罕见的现象；事故、杀人、服用违禁药物有更大的危险性（见第 41 章）。

最早关于运动猝死的报道可追溯到公元前 490 年，当时 Phidippides 从马拉松跑了 41.84km（26 英里）到雅典去报告战胜了波斯军队时猝死。最近，运动时猝死的发生率很小。每年有 400 万竞技型高中运动员、50 万高校运动员和 5 000 万名专业运动员参加体育运动。有一项回顾报道，强竞技型运动员中，在 10 年中有 134 例死亡。即使有可能低估，年轻运动员中猝死仍是罕见。据估计，每学年高中和高校运动员心血管猝死的发生率在 1∶200 000～300 000，3 年高中生涯的死亡率为 1∶70 万。

年长运动员（>35 岁）运动猝死的发生率较高。西雅图的一项回顾分析表明，在 316 例连续猝死者中，11% 发生于运动中或运动后立即；在迈阿密，150 例患者中，17%的猝死和用力有关。这些猝死者中大多数有冠状动脉疾病。就全美国而言，在表现健康的男性慢跑运动中，发生猝死的几率为 1∶15 000，马拉松运动中为 1∶50 000。这些表明用力和猝死之间的关联是偶然的。罗得岛州的数据揭示慢跑者 396 000h 发生 1 例死亡，而不剧烈活动时的死亡率为 1 /300 万（人・1h）。

猝死和运动强度之间也许有些关联。在西雅图市，据估计运动有关的猝死发生率为 5.4/100 000。剧烈活动时，经常锻炼的人该比例增高 5 倍，而不经常锻炼的人增高 56 倍。在经常参加高强度的运动的男性中，运动员在训练和比赛时的风险被在其他时间发生心脏猝死的危险性抵消，因此，整体猝死的风险较低。

性别影响与运动有关的猝死的发生率。这些事件中大约 10% 发生于妇女。就历史而言，妇女参与高中和高校运动以及要求高强度训练的机会较少，不过这种趋势正在改变。妇女较少参与和猝死有关的，危险性最大的运动，而且女性患肥厚型心肌病（HCM）者较少。运动有关猝死的比率还存在差异。这可能是在一定程度上与获得保健的差异有关，以及低估高危险性情况，如肥厚型心肌病（见第 77 章）。在 Maron 系列中，有 134 例运动员猝死，其中 52%是白人，44%是非洲裔美国人。大多数事件发生于高中时期，中位年龄为 17 岁。篮球、足球和田径是最常见的和猝死有关的运动，63%发生在 15:00～21:00，和这些运动的高峰时间一致。90%的猝死者发生在运动中或训练刚结束时。事件发生前，90%猝死者有前驱症状，如胸痛、气短或轻微头痛，18%在死亡前 3 年就有症状。

猝死可能归咎于机械学异常，但大多数是因为心律失常（如心室纤颤）。健康心脏不太可能发生运动诱发的心室心律失常，除非有明显电解质异常、使用药物、中暑或胸壁钝伤。结构异常是心律失常的基础。虽然不合时宜的心室异位搏动是常见的，运动可能触发易受影响人的心室纤颤，这可能是因为缺氧和冠状动脉灌注时间减少的情况下，心肌氧供需求增加，导致的短暂心肌缺血引起的。自主神经张力变化，凝血增强，冠状动脉血管收缩物质释放（包括血栓素 A_2）也在事件中起作用。同样起作用的还有酸中毒，电解质紊乱，体温升高和循环游离脂肪酸浓度升高。

在 35 岁以上的运动员中，猝死最常见的心脏病理改变是冠状动脉疾病。大多数人的尸检没有发现急性冠状动脉内血栓，提示可能由于心肌氧供需求增加时短暂心肌缺血（由于固定栓塞或冠状动脉痉挛）导致心律失常所致。运动诱发猝死的有冠状动脉疾病者，有 25% 发现冠状动脉栓子。运动过程中心室收缩期和舒张期内径过度变化，扭曲心包脏层动脉可能导致斑块破裂。此外，收缩压增高可能使剪切力增加。儿茶酚胺诱发的血小板凝聚也可能起作用。冠状动脉疾病、运动诱发的猝死者中，大多数有导致这种情况的危险因子，或有前驱症状如胸痛。这表明，努力筛查并对有症状的患者提供资讯服务也许能有效地防止

这个群体中的猝死。

对于年轻运动员(<35 岁),冠状动脉疾病是运动诱发的猝死的罕见原因。通常是由于先天性心脏异常,肥厚型心肌病是最常见的。肥厚型心肌病在普通人群中的发病率为 0.2%,但在猝死的年轻运动员中为 36%。肥厚型心肌病患者中有一部分具有恶性心室心律失常的倾向,而运动诱发的循环儿茶酚胺变化、血容量和电解质情况会增强其危险性。有猝死家族史、晕厥史、显著左心室壁肥厚或心室或心房心律失常者,运动时心脏猝死的可能性增加。遗传特性如肌钙蛋白基因编码异常,导致 β-肌球蛋白重链基因突变,特定血管紧张素转换酶基因的多形性同样可能解释一部分肥厚型心肌病患者的危险性增加。这种病症的差异影响猝死的危险分层的准确性。第 26 届 Bethesda 大会报告建议诊断为肥厚型心肌病的运动员避免高强度体育训练和竞技。观察数据提示预防性置入自动除颤器,可预防危险性增高的肥厚型心肌病患者的猝死。然而,没有关于在竞技运动员中置入自动除颤器帮助他们继续参与体育活动的数据。第 26 届 Bethesda 大会明确地建议,反对置入除颤器的运动员进行"所有中等和高强度运动"。表 95-4 列出了和心脏猝死相关的情况。

表 95-4　与猝死有关的心血管异常

主动脉狭窄	特发性室性心动过速
致心律失常性右心室发育不全	川崎病
主动脉缩窄	长 QT 综合征
心脏震荡	马方综合征
先天性冠状动脉异常	二尖瓣脱垂
药物相关性形态学改变	冠状动脉心肌桥
肥厚型心肌病	心肌炎
特发性扩张型心肌病	结节病
特发性左心室肥厚	预激综合征

对年轻运动员进行大规模猝死的筛查有固有的限制,因为猝死非常罕见,参与运动者中只有极少数具有危险性。在年轻人中心脏异常有猝死倾向者十分少见,策划大规模筛查策略时必须考虑到这一点。意大利以有世界上最积极的筛查项目而自豪骄傲,意大利政府命令所有 12～35 岁的参与运动的人每年进行医学检查。除了病史和体格检查以外,还要求行心电图、运动试验和肺功能检查。经挑选的意大利专业体育项目运动员还要求行超声心动图检查。

在美国没有被认可的筛查高中和高校运动员的标准。有 5 个州不要求检查,11 个州没有标准医学形式。除了护士和内科医生助理,有些州允许脊椎指压治疗者和自然疗法临床医生进行参与运动前的检查。美国心脏病协会建议制订全国性的对参与运动前的评估标准,由内科医生,或在某些情况下,由注册护士或内科医生助理实施。任何情况下,进行评估的人需要培训,具备问病史和体格检查的技巧,能看出心血管疾病的倾向。

美国心脏病协会还建议对每一位高中和高校学生在参与运动前,须了解病史并做体格检查。在高中,筛查每 2 年重复 1 次,包括临时病史。对高校运动员,在三年级或四年级必须加临时病史和测血压,但没必要重复筛查。心血管病史要求询问胸痛、晕厥,无法解释的气短,或运动耐量降低。有心脏杂音或高血压病史,任何家族性早死史,或显著心血管疾病都必须备有证明文件。心血管检查至少包括坐位手臂血压,评估股动脉搏动除外主动脉缩窄,评估马方综合征的体格特征,仰卧位和站立位心前区听诊,以识别左心室流出道动力性受阻的杂音。若怀疑有心血管异常,该运动员需要找心脏科医师进一步评估。

诊断检查作为部分运动前筛查评估的常规应用,因特异性低、疾病流行程度低和费用而受限。

95%肥厚型心肌病者心电图异常。在意大利的大系列检查中证明可以有效鉴别肥厚型心肌病。那些冠状动脉异常的人通常表现为异常，并可能鉴别长 QT 综合征。高中运动员心电图筛查分析表明这样的筛查是有帮助的，见表 95-3（超声心动图可精确检测肥厚型心肌病，心脏瓣膜病，主动脉根部扩张和左心室功能异常，但目前因受费用的限制，只能用于须仔细检查的对象）。

在年长运动员中，常规应用运动试验检测冠状动脉疾病不合适，因该试验的阳性预测价值低。如果运动员有罹患冠心病的可能（如糖尿病），运动试验是有帮助的。一致同意的指导方针认为先天性完全性心脏阻滞和慢性主动脉反流的患者运动前应行负荷试验。可能有假阳性检验结果，而非不能参与体育运动，且增加焦虑，使得目前把常规诊断试验应用到的运动前筛查项目中受到阻碍。这种情势因筛查项目的低效益而得到支持。

一项回顾性研究认为筛查病史和体格检查只能揭示可疑的心血管异常者，只占猝死运动员的3%。即使加用非创伤性检查，也不可能鉴别许多运动员的危险性，而费用限制了常规应用介入性检查。然而，如美国心脏病协会建立统一的筛查提纲，可期望在运动员中检测出更多的心血管异常，使这些运动员不具备高强度体育锻炼的资格，此可能会降低猝死的发生率。

参考文献（略）

见本书所附光盘



第96章 健康人的心血管老化及对有临床心血管疾病的老年患者的治疗策略

Edward G. Lakatta/ Steven P. Schulman Gary Gerstenblith

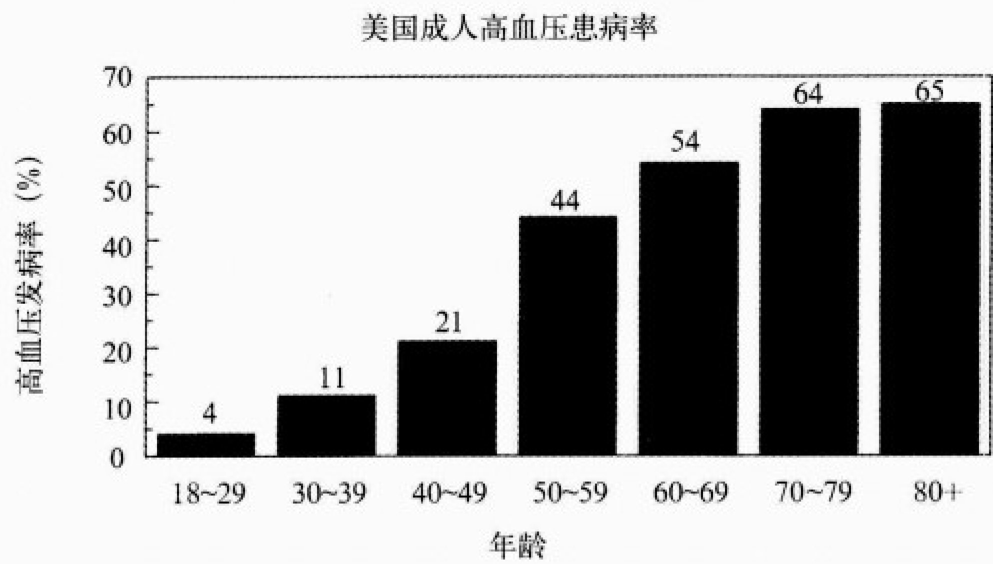
（张 毅 许 迪 译 孙静平 校）

一、无血管性疾病者的大动脉结构与功能的年龄相关性改变 / 2134
二、动脉老化与动脉疾病间的具体联系 / 2136
（一）内膜中层增厚 / 2136
（二）内膜增厚与动脉粥样硬化之间的分子与细胞联系 / 2137
（三）动脉僵硬度 / 2137
（四）动脉血压增高 / 2137
三、健康人心脏的结构和功能的年龄相关性改变 / 2138
（一）左心室充盈和前负荷 / 2138
（二）左心室射血 / 2140
（三）心率 / 2140
（四）心排血量 / 2140
（五）耗氧量 / 2140
四、无心血管疾病老年人左心室射血功能受损机制 / 2143
（一）心肌收缩力 / 2143
（二）身体的失调 / 2145
（三）心脏传导和节律 / 2145
五、小结 / 2147
六、目前对于心脏和血管的“非正常”老化，可以做些什么 / 2149
七、对于有心血管疾病史的老年患者的治疗策略 / 2150
（一）缺血性心脏病 / 2150
（二）冠心病危险因素 / 2153
（三）充血性心衰 / 2154
（四）心律失常 / 2155
（五）心脏瓣膜疾病 / 2156

由于人的年龄、心血管结构和功能的改变，疾病的病理机制的基础也发生改变。流行病学研究已经表明，血脂水平、糖尿病、缺乏运动的生活方式以及遗传因素等是诸如冠心病、高血压、休克等当今社会主要的心血管疾病的危险因素，然而高龄无疑是其中最主要的危险因素。

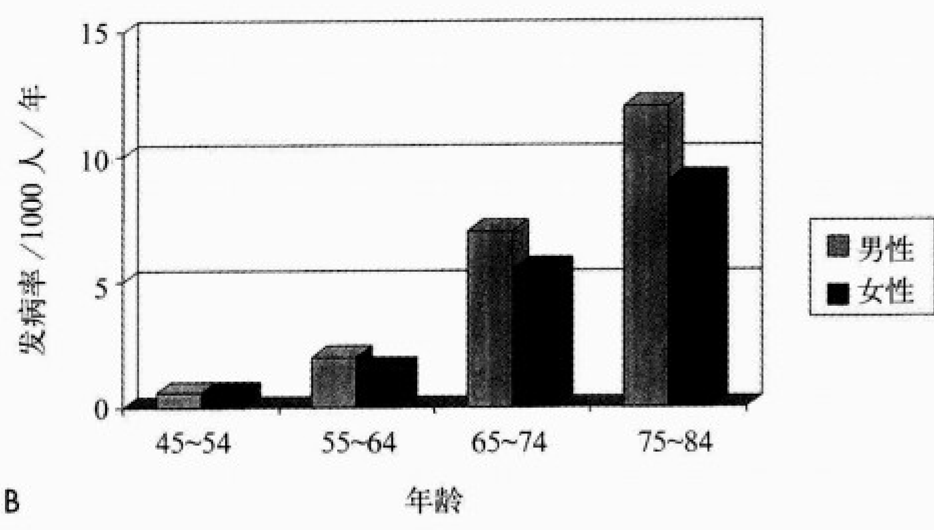
在世界范围内，老年人口的比例在不断上升。据估计到2035年，将有1/4的人年龄在65岁或65岁以上。临床的发病率和流行趋势显示，主要的心血管疾病，随着人口的老龄化而急剧上升（图96-1）。而且亚健康状态的社区老年居民，以及如隐匿性动脉粥样硬化这样的隐匿性疾病（图96-2）患者的比例，也随着人口的老龄化而上升。左心室肥大、心衰以及房颤，也将随着人口的老龄化而急剧上升（图96-1 D～G）。

在一定的时间，老年人患一些疾病的危险因素在增加。从图96-1和图96-2上可以看出，人的衰老与某些疾病机制有一定的相互作用。换言之，老年人的心血管疾病的发生、严重程度以及诊断中所涉及的病理生理学机制，与老年人心血管系统的结构及功能的年龄相关性改变有关。这种相互作用较为复杂，它包括衰老本身的机制、目前已经被肯定的疾病的多种危险因素以及目前尚未肯定的疾病的危险因素——比如某些疾病可能有

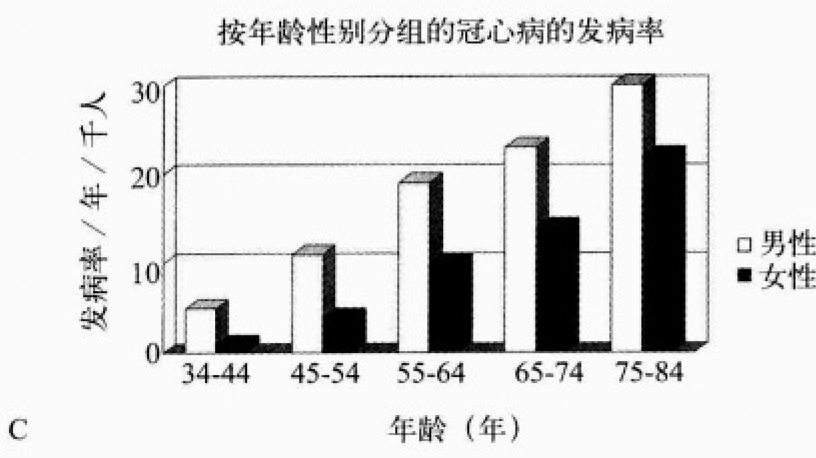


基于国家健康与营养调查Ⅲ：1988−1991
高血压定义为血压 >140/90mmHg 或经治

A



B



C

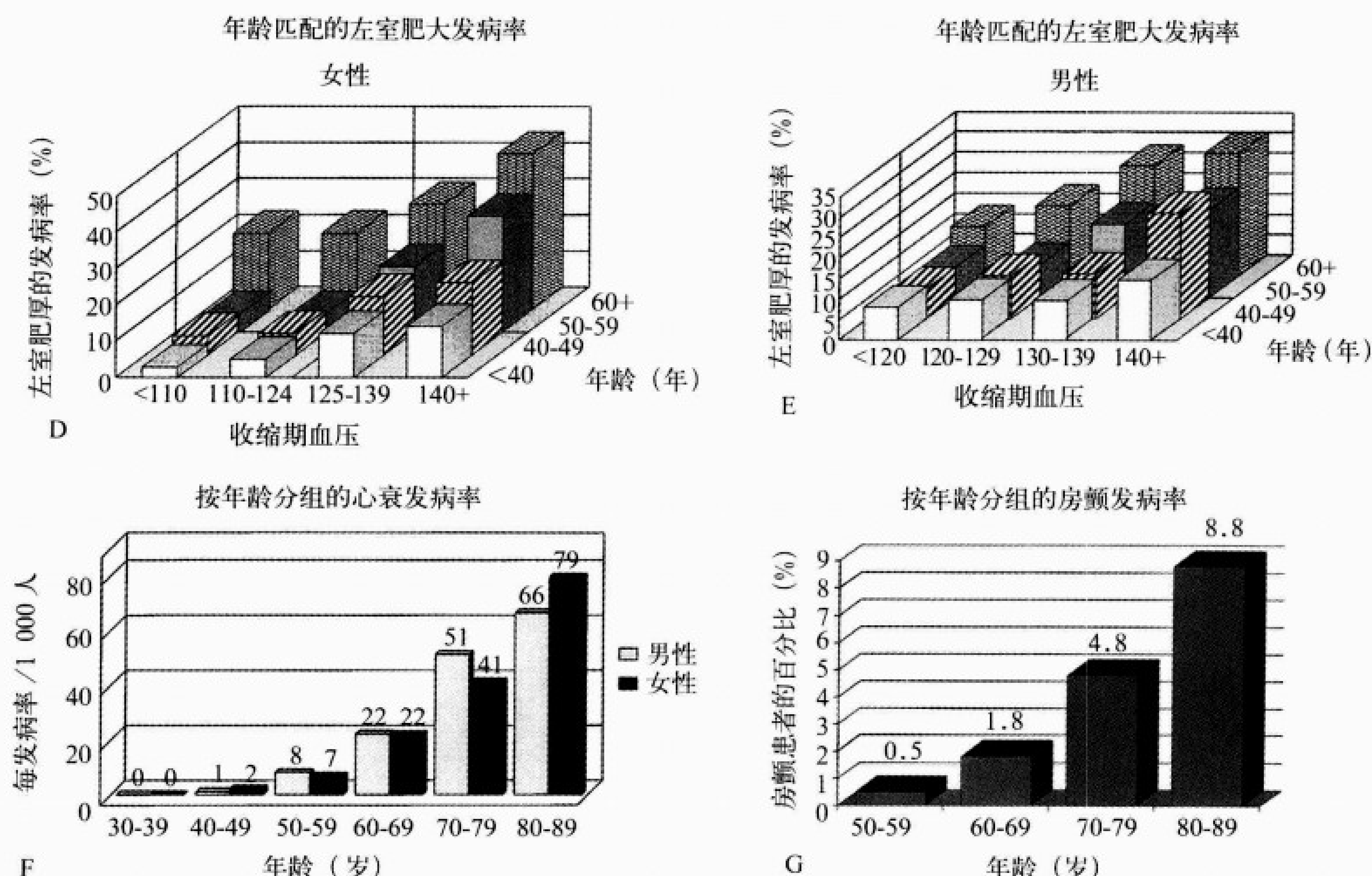


图 96-1　心血管疾病的发病率及流行趋势

A. 高血压发病率，定义：收缩压≥140 或舒张压≥90mmHg，或用药物仍在治疗的高血压；资料来自：国家健康与营养调查Ⅲ（1988-1991）。B. 男（亮线条）女（暗线条）不同年龄组的动脉粥样硬化性血栓性卒中的发生率（每年每 1 000 人）；资料来自：Framingham 心脏研究。C. 男（亮线条）女（暗线条）不同年龄组的冠状动脉粥样硬化性心脏病的发生率；资料来自：Framingham 心脏研究，动脉和心脏的老化，在心血管疾病中的主要组成部分：1. 老化的动脉，“步向”血管疾病。D. 女性，按年龄和基础收缩压，超声心动图诊断的左心室肥大发现率。E. 男性，按年龄和基础收缩压，超声心动图诊断的左心室肥大发现率。F. 男（亮线条），女（暗线条）不同年龄组，心力衰竭患病率；资料来自：Framingham 心脏研究。G. 不同年龄组的心房颤动患病率，资料来自：Framingham 心脏研究

遗传学基础。心血管系统结构与功能的年龄相关性改变在这种“年龄-疾病”的相互作用中所扮演的角色，在过去与将来的很长一段时间都没有被制定医疗策略的人所熟知。因此，心血管系统老化的具体问题的研究，仍然在很大程度上仅停留在临床心脏病学水平，而到目前为止，在大多数的心血管疾病的流行病学研究中，没有涉及此问题。

关于健康人的心血管系统结构与功能的年龄相关性改变的定量研究结果，对于心血管系统老化的定性是非常重要的，我们可以由此确定心血管疾病的主要危险因素。这些资料，同时也可以用于区分因疾病给老年人带来的限制，和因老化本身给老年人带来的限制。在过去的 20 年里，Baltimore 老龄化纵向研究（BLSA）一直在进行，这是一项在一单独的研究人群中，对健康人老化所带来的心血管系统结构与功能的多方面影响的定性研究。研究对象是社区居民组成的志愿者，他们被严格的检查，并排除了患有临床或者隐匿的心血管疾病，并且必须坚持一些特定生活方式（比如坚持运动的习惯），这些都是为了用来研究这些生活方式与那些由衰老本身引发的改变之间的相互关系。在本章节中，重点讨论这些研究所获得的结果。

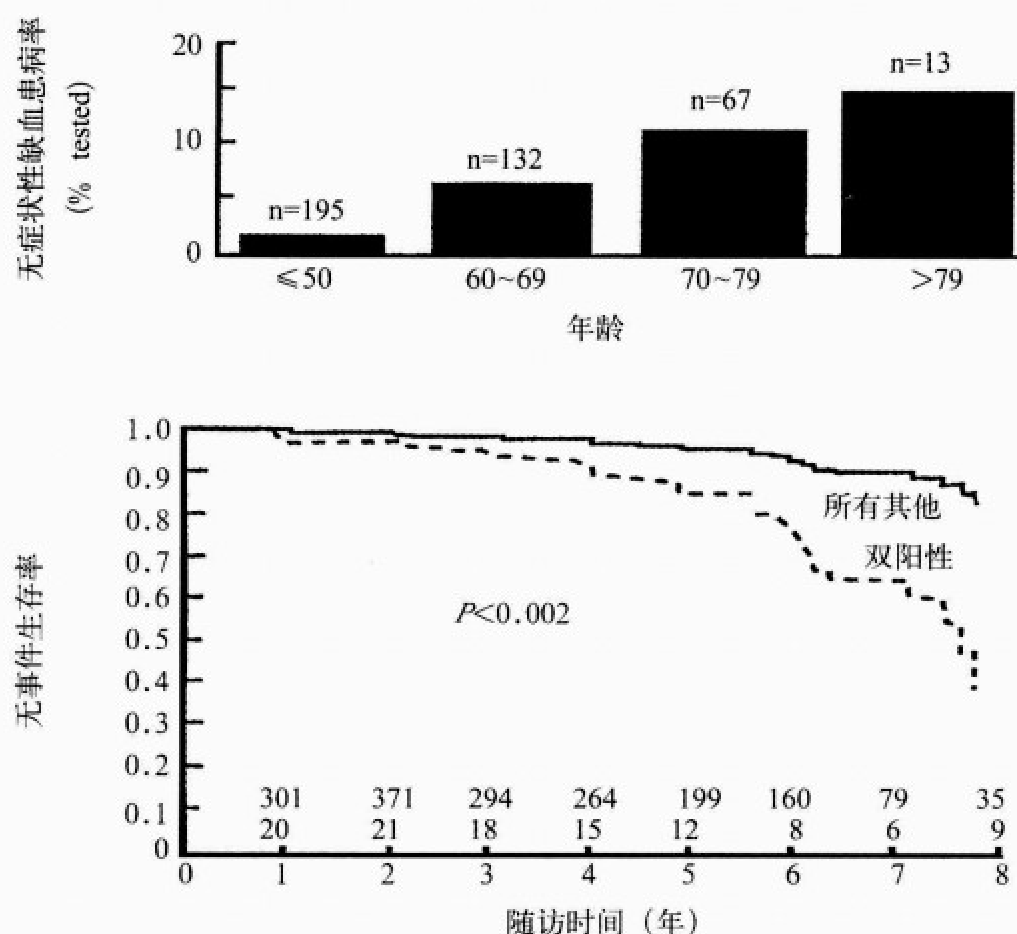


图 96-2 隐匿性动脉硬化患者的比例随着人口的老龄化而上升

上图．显示健康志愿者的无症状性缺血患病率；资料来自：巴尔的摩的老化纵向研究课题（blsa），无症状性缺血的定义为，在最大运动负荷时，²⁰¹Ti 扫描和心电图（ECG）两者都出现阳性，n：测试人数。下图．在那些双阳性（心电图＋²⁰¹Tl）测试者中，与所有已测试的其他志愿者相比，无事件存活率明显减少。5 年内，50％有双阳性（心电图＋²⁰¹Tl）测试的无症状性缺血者，发生冠心病的初期临床表现。下部数字代表在随访时期所观测的人数；下部数字：所有双阳性试验人数；上部数字＝所有其他人数

一、无血管性疾病者的大动脉结构与功能的年龄相关性改变

动脉的增厚与硬化：

临床交叉设计实验研究已经发现：随年龄的增长，包括弹性动脉血管在内的血管，其发生的主要的结构改变是血管壁的增厚与扩张。在 BLSA 的研究中，那些严格排除了颈动脉或冠脉血管狭窄的人群中，从 20 多岁到 90 岁，颈动脉内膜层可以增厚到原来的 2～3 倍（图 96-3B）。而内膜层的厚度，在人群中个体差异很大，特别是在老年人群中更是如此。目前，关于内膜层随年龄的增长而发生的增厚的促发因素，仍缺乏详细的资料。

尸检的研究显示，主动脉随年龄的增厚主要发生在内膜层，甚至在那些动脉粥样硬化发生率较低的人群中也是如此，内膜细胞随年龄的增长而发生变性，很可能与这种重建的变化有关。

内膜增厚往往伴随着管腔的扩张（图 96-3A）和顺应性的下降（图 96-3C），例如，增加了血管硬化程度。相对比较方便的、作为无创的反应血管硬化程度的指标的脉搏波传导速度（PWV），在男性和女性人群中都随年龄的增长而上升（图 96-3C）。脉搏波传导速度的上升，一般提示着血管内膜的结构改变，比如有胶原的增生，弹性蛋白的减少，弹性蛋白的断裂以及钙化。在轻度或完全没有动脉粥样硬化的患者中，也可发现脉搏波速度随年龄的增长在显著上升，这说明血管的硬化可以独立于动脉粥样硬化而单独发生。

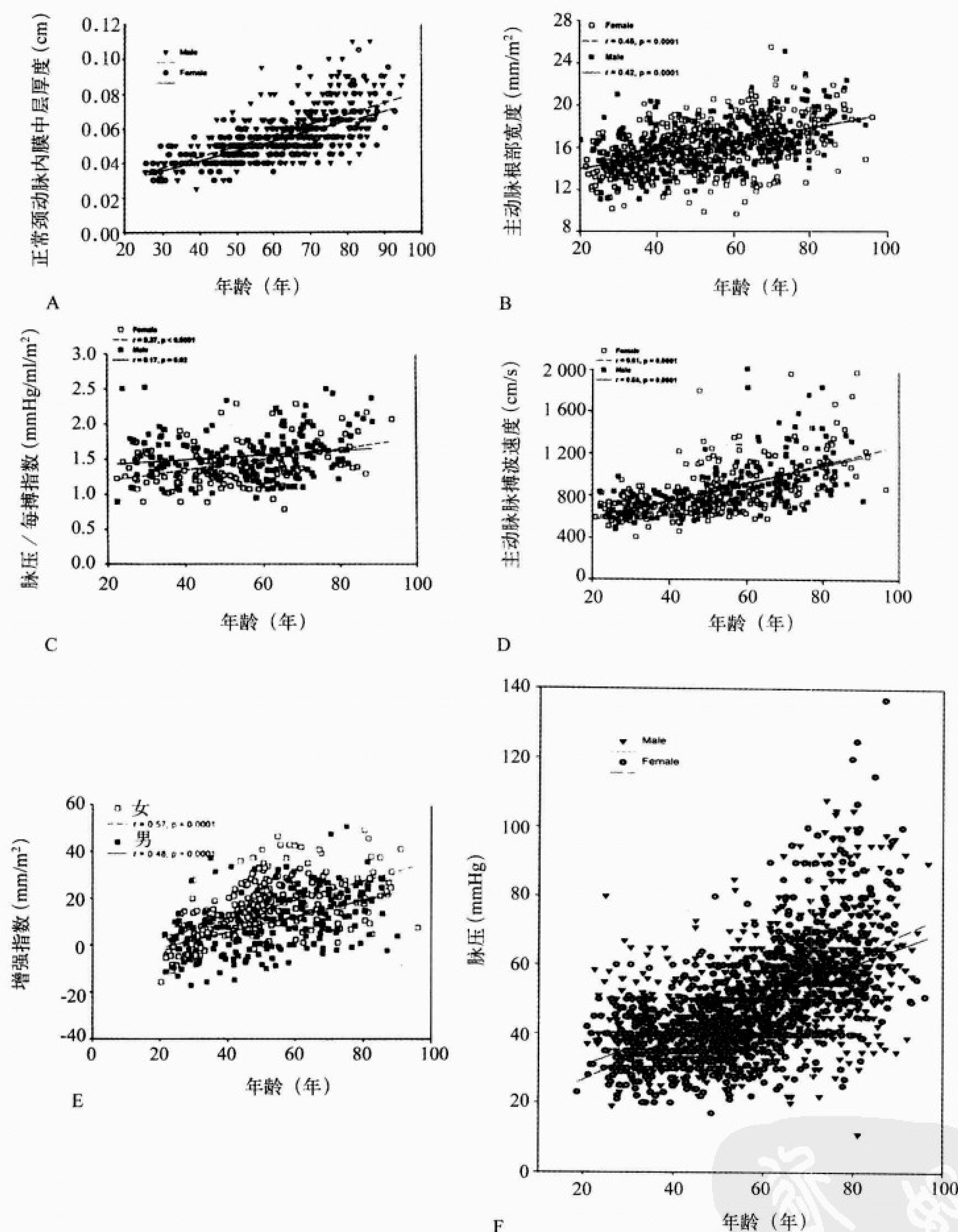


图 96-3 无血管性疾病者的大动脉结构与功能的年龄相关性改变

A. 健康志愿者颈动脉内膜中层厚度,作为一个年龄的功能;资料来自:巴尔的摩人体衰老纵向研究(BLSA)。B. 经M型超声心动图测定主动脉根部直径。C. 心搏容量指数/脉搏压、一种全身血管顺应性指数,随年龄增长而增加。D. 主动脉脉搏波速度作为一个年龄的功能,来自BLSA研究科目健康志愿者。脉搏波速度(PWV),部分由血管壁的内在压力/应变关系(硬度)确定,及另一部分由平均动脉压确定。E. 在心动周期中,脉搏波速度的增加导致反射脉波较早返抵主动脉根部(即在主动脉瓣关闭之前),使中央脉搏压波形于收缩晚期增强,压力感受器因早期反射脉波而重设,导致静息收缩压随年龄而增加,因其在正常血压者中定义,故其在临床正常范围内。F. 在BLSA科目研究中健康志愿者的脉搏压

脉搏波传导速度的上升，导致反射性的脉搏波提前到达主动脉的基底部（比如，先于主动脉瓣的关闭），而产生了一个收缩晚期的中心脉搏波形的增强（图 96-3E）。提前的反射性的脉搏波导致了随年龄而增强的收缩压，这一收缩压仍在临床的“正常”范围内。一般来说，舒张压在中年之后就不会再上升了，而有许多老年患者，舒张压还会因为血管顺应性的减弱而下降，早期的反射性的脉搏波，主要发生在收缩晚期而不是舒张期。外周血管阻力是由静息状态下的平均动脉压来衡量的，而在一些血压正常的健康人中，静息状态下的心排血量会随年龄的增长发生中度的或较明显的改变。净结果显示，随年龄的增长，脉压（PP）有显著的增大（图 96-3F）。因此，脉压就成为一个很有效，但并不完美的动脉管壁硬化的血流动力学评价指标。

人到了 60 岁左右时，内膜（图 96-4A）出现明显的功能性改变，也就在这个时期，全身动脉的顺应性（图 96-3C）和脉压开始上升（图 96-3F）。因此，随着年龄的增长而发生的内膜功能性的改变，不仅仅可作用为是增加主动脉硬化，使动脉脉压上升的机制，而且也是导致发生心血管急性事件的危险因素增加的重要机制。

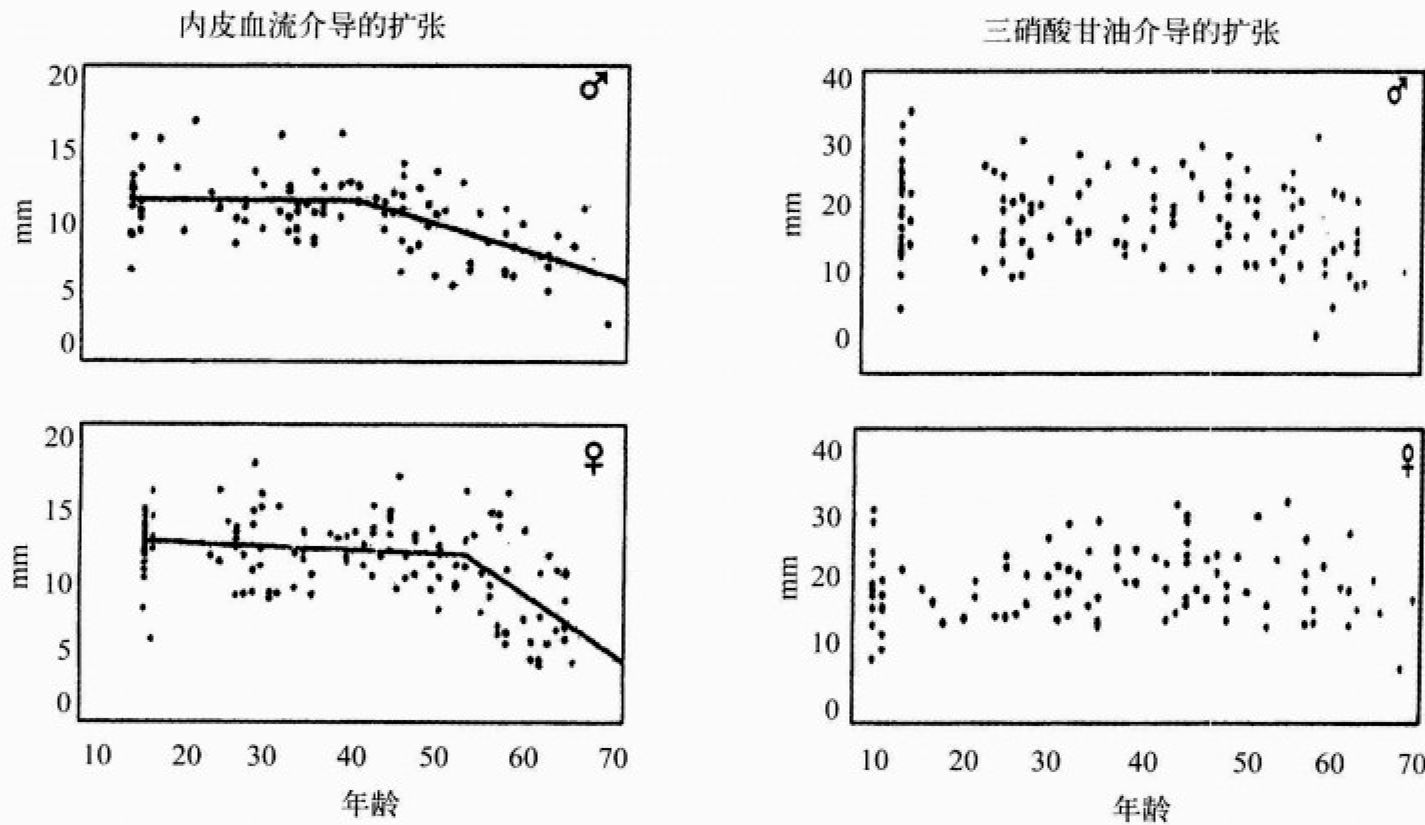


图 96-4 明显的正常人，由内皮（流）介导和由非内皮（三硝酸甘油）诱导所致的动脉扩张。可见女性与男性相比，与年龄相关性明显下降，出现在大约 10 年后

二、动脉老化与动脉疾病间的具体联系

（一）内膜中层增厚

把与年龄相关的内膜中层厚度的增加看作为动脉粥样硬化的早期表现的观点，已引起了争议。然而，在某一年龄，过度的内膜中层增厚确实预示着隐匿型冠心病。由于隐匿型冠心病常常发展为临床型的冠心病，因此，内膜中层厚度的增加预示着将来临床心血管事件的发生并非是没有根据的。许多其他的流行病学研究表明，内膜中层厚度的增加是未来心血管事件发生的一个独立预示因素，这些研究并没有在一开始就将有临床性心血管疾病的人排除。基于内膜中层增厚的量化指标而作出的危险度分级是非线性的，内膜中层增厚量化指标越高的患者，则危险度越高。因此，那些内膜中层增厚量化指标在上限的老年人，可能被认为是有“亚临床”的血管疾病。在个体中，“内膜中层厚度”作为心血管病的危险因素的潜力，要

等于或者高于其他大多数“传统”的心血管病的危险因素。然而，老年的没有冠心病的人和年轻的没有冠心病的人之间的差别，要远远大于那些有冠心病老年人和无冠心病的老年人之间的差别。

（二）内膜增厚与动脉粥样硬化之间的分子与细胞联系

利用啮齿类动物和非人的灵长类动物的动脉老化模型，对内膜增厚与动脉粥样硬化之间的分子与细胞间联系进行的研究，已明确显示：这些动物模型都没有发生动脉粥样硬化，因此认为中央动脉的内中膜增厚是一个年龄相关性的过程，与动脉粥样硬化之间是相互独立的。内中膜增厚实质上是一系列年龄相关性的细胞，酶和分子的转变机制的外在表现。这其中包括有激活的血管平滑肌细胞向内膜的迁移以及一些分子的激活或含量增高，如基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、膜型基质金属蛋白酶1型膜(MT1-MMP)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、转化生长因子-β(TGF-β)、细胞与细胞间的黏附分子-1(CAM-1)，共同建成了一个代谢活跃的环境，这环境可导致内膜的功能失调和通透性的改变。而这一系列的代谢、酶、细胞学以及内膜的改变，正逐渐被人们认为与在动脉粥样硬化的形成和促进氧化性应激、血管炎和血管重构的过程中起了关键作用的改变相类似。换句话说，许多年龄相关性内膜结构和功能改变的因素，与临床心血管疾病的病因学机制非常的相似。这种相似正好可以填补在解释人体动脉老化作为心血管疾病危险因素的空白。

医学术语选择的不恰当还可能会使得动脉老化与动脉粥样硬化过程的界限更加难以区分。在人体发现的年龄相关性动脉内膜增厚现象往往被认为是“亚临床型”动脉粥样硬化。现在这一概念已经相当的普遍了，以致于流行病学家和临床医生们已普遍的将动脉内膜增厚作为动脉粥样硬化的代名词了。而本质上，内中膜增厚仅仅与冠心病的范围和严重程度上有很弱的相关性。的确，将年龄相关性动脉内中膜增厚与“亚临床型”动脉粥样硬化联系起来，会给人们一个错误的印象，即动脉粥样硬化过程已经在动脉壁上发生了，然而，如前所说，在没有动脉粥样硬化的人，却可很明确地发生内中膜增厚和内膜功能障碍。换言之，年龄相关性动脉的过度改变，如人的内中膜增厚，我们没有必要将之与所谓“早期”或者“亚临床”动脉粥样硬化联系在一起。而且，随着年龄的增长，动脉壁发生重构，这使得个体对一些诸如高脂饮食等心血管疾病的危险因素更加敏感，而高脂饮食这种危险因素对于动物是不会出现的。缺乏这些危险因素，则弥漫性内膜增厚，似乎也不会转化为动脉粥样硬化。因此，需要强调的是：将弥漫性内中膜增厚本身作为“亚临床”动脉粥样硬化是一种误导。

可是，血管的老化与血管病变确实相伴而行，它们都对现在所谓的“血管病”起到了一定的促进作用。因此，现在临床医学和流行病学所称为的血管病，可能应看作为血管老化与血管疾病的相互作用。心脏与血管老化的环境提供了发生心血管疾病的温床。

（三）动脉僵硬度

最近的研究结果显示血管僵硬度是心血管事件的一个危险因素，甚至也是影响血压的因素。流行病学的研究所得到的数据显示中央动脉僵硬度的增加是与动脉粥样硬化和糖尿病的发生相关联。内膜的异常已经被证明发生在动脉粥样硬化、糖尿病和高血压的病理生理改变的早期。内膜的功能异常与僵硬度之间的关系可能是这样的：僵硬度不仅仅是由基质内的结构变化所操纵，如上所述，血管平滑肌张力的内膜调节以及血管壁结构和功能的其他改变，也起了作用。有一些将血压调节至正常水平的代偿机制，也随年龄增长而减退。平均动脉压或者是外周血管阻力的增加，作为大动脉僵硬度增加的主要原因的观念，已掩盖了血管僵硬度增加的危险性。换言之，大动脉的僵硬度增加被认为是高血压患者平均动脉压增高的‘继发性’的改变，然而，现在已有证据表明，存在“原发性”大动脉的僵硬度增加，是与年龄相关性的僵硬度，是发生于血压开始增高之前。那些血压正常而有动脉僵硬度者中，有1/4的人，将来很可能发生高血压。这些观察结果产生一种概念，即高血压是动脉壁病变的一部分。

（四）动脉血压增高

随着“疾病”这一定义的不断更新，我们过去认为健康的的许多人，是不健康的。例如，收缩压140mmHg(18.7kPa)以上，现在被认为是血压升高，是疾病。大规模的临床研究表明，有适度收缩

压和脉压差上升者，很可能发展为临床疾病，或者因此病而死。在男、女老年收缩期血压增高者，由于舒张压下降，而发生单纯的“收缩期高血压”，是50岁以上的高血压者中最常见的形式；即使是轻度（第一阶段），也在一定程度上使心血管疾病的危险性增加。但基于对中老年研究对象的长期随访，Franmingham研究人员发现预测冠心病的危险性，脉搏压是比收缩压或舒张压更好的指标。对于老年人群的研究表明，将舒张压结合收缩压一起考虑的话，舒张压与冠心病的危险性呈反向的关系。将收缩压与舒张压结合起来考虑可能要比单独考虑更有价值。

三、健康人心脏的结构和功能的年龄相关性改变

在健康人群中，心脏的结构和功能的随年龄变化是一个连续性的表现过程；而且，随着年龄的增加，这种与年龄相关的心脏的变化似乎在左心室肥大、慢性心力衰竭和心房颤动患者中的改变要明显。

在没有心血管疾病的，久坐的BLSA研究志愿者的交叉研究表明：通过M维超声心动图（一维）测量，左心室壁的厚度在男女性都随着年龄的增加而逐渐的增厚（图96-5A）。这主要是由于心肌细胞平均体积的增大。在年老的、没有明显的心血管疾病的住院患者中，尸检研究结果表明：全部的左心室的重量随年龄的增加而下降，可以观察到心肌细胞的增大，同时，估测到心肌细胞数目的减少。在老年人中，男性观察到的心肌细胞凋亡的频率比女性高。随着年龄的增加，心肌内的胶原蛋白在数量上的增加，并发生物理性质上的变化（据称是由于非酶的交叉连接）。然而，在老年人中，心肌细胞与胶原的比例，保持着平衡或是增高。

（一）左心室充盈和前负荷

在20岁之后，舒张早期的充盈率进行性地减慢；在80岁时，舒张早期的充盈率减少到50%（图96-5B）。这种充盈率的减少可能是由于左心室的心肌的结构变化，或由于在收缩期残余肌原纤维的钙离子的激活造成的。

虽然舒张早期左心室的充盈减慢，但在舒张晚期出现更多的充盈，这部分是由于更加有力的心房收缩。因此早期与晚期的左心室的充盈的比值随年龄的增加是减小的（图96-5C）。这种增强的心房的收缩伴随着心房的扩张，在听诊上显示的第四心音（心房性奔马律）。尽管在年老的人中，在舒张期的充盈方式表现出与年龄相关的变化，但他们的左心室舒张末容积指数（舒张末期容积指数），即静息状态仰卧位时，被体表面积标准化的数值，与年轻组相比并没有本质上的不同。

通过研究休息时、次最大负荷直立运动和最大负荷直立运动下，机体对血液流动和压力调节的需求变化范围很大，我们可以很好的理解心脏急性储备功能。假定，在年轻人中，坐姿能减少舒张末期容积指数，而年老的人中则不能；研究发现，与年龄相关的最大的左心室充盈率的减少在其他的情况也一样。在次量级坐位自行车运动中，舒张末期容积指数在所有的年龄段中相等地增加；但是在剧烈运动时，年轻人的舒张末期容积指数可下降到坐着休息时的水平，但在年老的人中却保持着升高。因此，在姿式的变化和不同程度的直立运动中，舒张末期容积指数的平均、急性、动态的舒张末期容积储备范围，在85岁人中比20岁的人有中等增大。这不支持已被广泛认可的概念，即尽管老年人心脏的舒张早期左心室充盈率已减少，但其充盈量的动态变化范围仍可。实际上，在最大负荷运动中，健康老年人的心室舒张末期容积是可以急剧扩张的，而在年轻人则不能。

在极量运动时，与年龄相关的模式中，由于舒张末期容积指数在个体之间的变异，对男性用回归线来描述（图96-6），对于男女性分别用回归线来描述（图96-7）。但在老年人，像在图96-6和图96-7中被观察到的，左心室的更进一步的急剧的扩张能力是否会减少还不能轻易下定论。然而，在有隐匿性冠心病的年老的BLSA研究人群中，在极度运动中，心电图和铊扫描心肌灌注显像双重证实有相当明显的缺损（休息时没有），左心室舒张末期容积指数在极量运动中要比健康的年龄相当的志愿者中大得多（正如左心室收缩末期容积指数的增加和射血分数的减少）。因此，至少在年老的无症状的局部缺血的患者中，他们在运动中，急性的舒张末期容积指数扩大的能力要超过那些被观察到的健康人群。

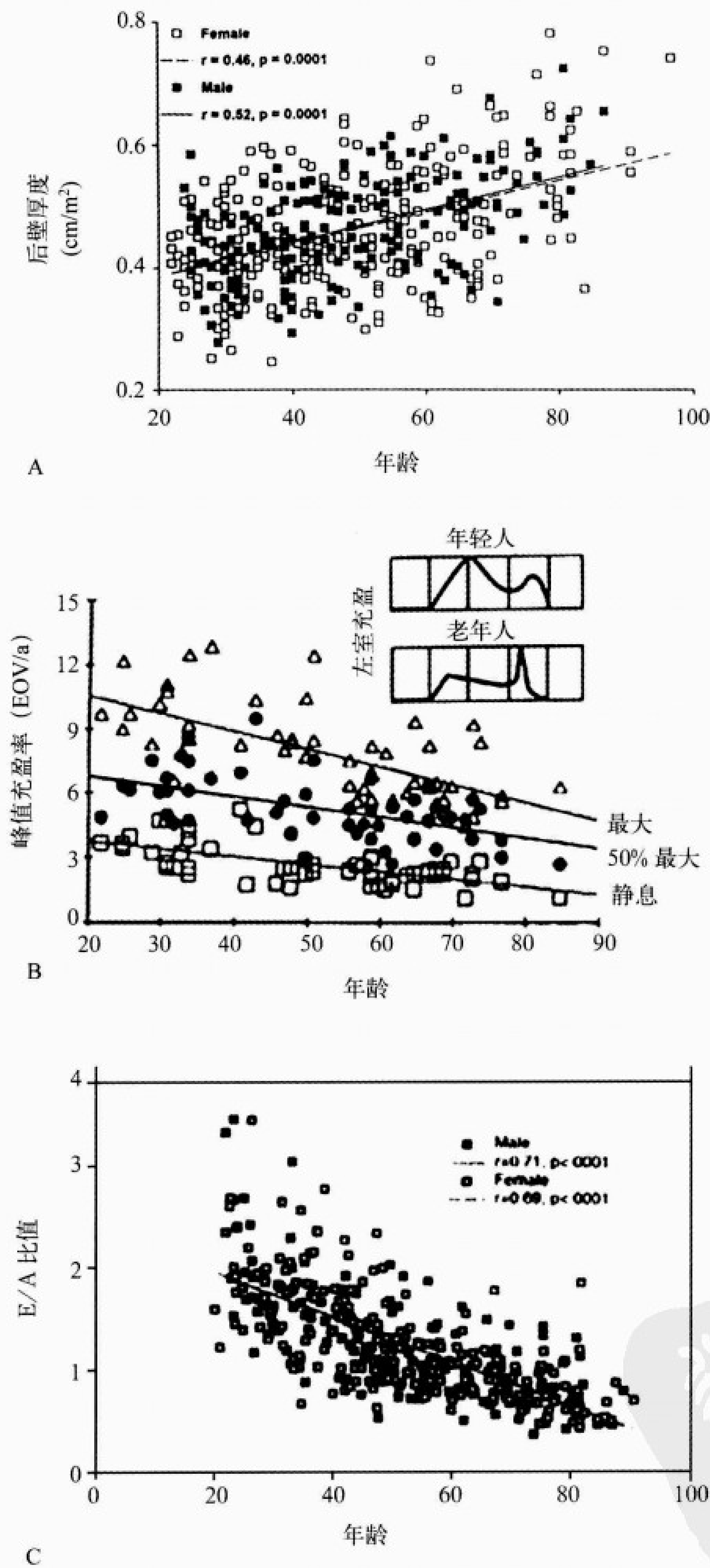


图 96-5　健康人心脏的结构和功能的年龄相关性改变

A. 在 BLSA 研究中的健康志愿者，经 M 型超声心动测量，左心室后壁的厚度，随着年龄的增长而增加。应注意这些健康者的年龄相关的增加，在临床上是“正常”的范围以内。B. 左心室最高充盈率，在休息和最大自行车运动负荷时，经门柱血池扫描评估；资料来自：巴尔的摩的人体衰老纵向研究。C. 左心室舒张早期充盈(E)与心房充盈成分(A)比值，随着年龄的增长而下降。这个 E/A 比值下降程度，在 BLSA 科目研究中的老龄健康志愿者，和弗莱明研究参与者完全相同。

（二）左心室射血

图 96-6B 显示收缩末期容量指数随运动而变化的辐度随年龄的增加而显著的降低：年轻的男性，从休息状态到最大耐受运动时，随着心血管灌注需求增加，收缩末期容量指数逐渐降低。而 85 岁的老年男性急性收缩末期容量储备的范围仅仅是 20 岁时的 1/5，图 96-6B 所描述的是在不同需求水平下，与年龄相关的收缩末期容量调节的低下，从而导致射血分数的降低，这同样与年龄有关。图 96-7B、C 显示了最大耐受运动时，男性和女性收缩末期容量指数和射血分数的差异。

图 96-6A 和 B 显示：与年龄相关的舒张末期容积指数和收缩末期容量指数调节的改变，老年人每搏量指数调节范围要远低于年轻人调节范围（图 96-6D）。特别是老年男性在立位、坐位休息时，根据 Frank-Starling 机制，每搏量指数可出现适度与年龄相关的增加（图 96-6D）。然而增加运动强度时，年老男性不能降低收缩末期容量指数，射血分数则下降了。（图 96-6C），与年轻相比，其每搏量指数并没有增加，这是由于他们的舒张末期容积指数增加了。换言之，当将 Frank-Straling 机制应用于运动时的健康老年人时，此机制因左室射血分数受损而不再适用。图 96-7D 是最大耐受运动时，每搏量指数在男、女性别中的差异。

（三）心率

在仰卧、静息状态时，健康的 BLSA 受试者的心率与年龄是不相关的（图 96-6E）。在其他人群，观察到休息时心率自发性减少和随呼吸而变异，反映自主调节机制的随年龄增加而变化。在坐位休息状态时，老年人的心率比年轻人的心率增加得略少一些（图 96-6E）。在做运动过程中，这种与年龄相关的两者之间的差距会逐渐增大，最终结果从 20 岁到 85 岁，最大的急性的心率储备将会降低大约 1/3。图 96-7E 是最大耐受运动时，男性及女性心率的差异。

（四）心排血量

从图 96-6D 和 E 中心排血指数和心率的变化可以看出，每搏量指数在休息时不管采取何种姿势都不会随着年龄而改变（图 96-6E）。但是老年人的每搏量指数，在最大耐受运动时是减低的，这种每搏量指数的降低完全是因为心率储备的降低而导致的，因为经严格筛选排除隐匿性冠心病的健康男性，其每搏输出量是不变的。在社区健康 BLSA 志愿者中，有 30％的人从坐位静息状态到坐位最大耐受运动时，急性心排血量储备降低。年龄较大的实验者最大耐受运动时，其每搏量指数比静坐休息时增加 2.5 倍，而年龄较小的实验者，每搏量指数增加了 3.5 倍。图 96-7 是在 BLSA 研究中男性和女性最大心排血量的差异。

如图 96-6 和图 96-7 所示，直立位分级运动时同一模式年龄相关的研究中，可以观察到与年龄相关的变化：在 BLSA 研究中，对象做次最大负荷运动（70％的氧饱和度）的较长时间运动后（＞1h），可观察到同样的结果。

（五）耗氧量

随着年龄的增长，最大耗氧量降低的范围及其可能的机制，在不同的研究中结果各异。用最大耐受运动时的耗氧量峰值，或与工作负荷伴有的血流动力学形态来衡量耗氧量（图 96-6 和图 96-7）均降低了 50％。在这项研究中的研究对象均严格地排除那些疾病患者，年龄相关性的耗氧量的降低，一半是由于与年龄有关的心脏结构功能的改变，另一半与年龄有关的利用氧气能力的下降有关。在运动中，氧气利用率的降低，是由于肌肉质量的减少以及血液从内脏向工作肌肉分流的减少造成的；同样送到每个单位工作肌群的氧气量及耗氧量的降低。

图 96-6 中男性和女性所需的血流动力学储备的范围几乎是完全一致的。除了静坐休息时，女性并没有表现出与年龄相关的舒张末期容积指数的增加不同于男性，在站立位时年轻女性的舒张末期容积指数与年老女性的舒张末期容积指数相比并不会有更明显的减少。因为坐位时，女性的舒张末期容积指数不出现与年龄有关的相应增加，因此坐位休息时心排血指数也不会随着年龄增加。和男性相比，女性静坐休息时，每搏量指数因年龄而适度降低。在最大耐受运动时，女性年龄相关的舒张末期容积指数的增加具有统计学意义。然而，有一个受试者舒张末期容积指数从休息到最大耐受运动时所发生的改变因年龄而有明显的增加，这在男性和女性组中几乎是一样的。

图 96-6 和 96-7 表明：对 20～85 岁的成年社

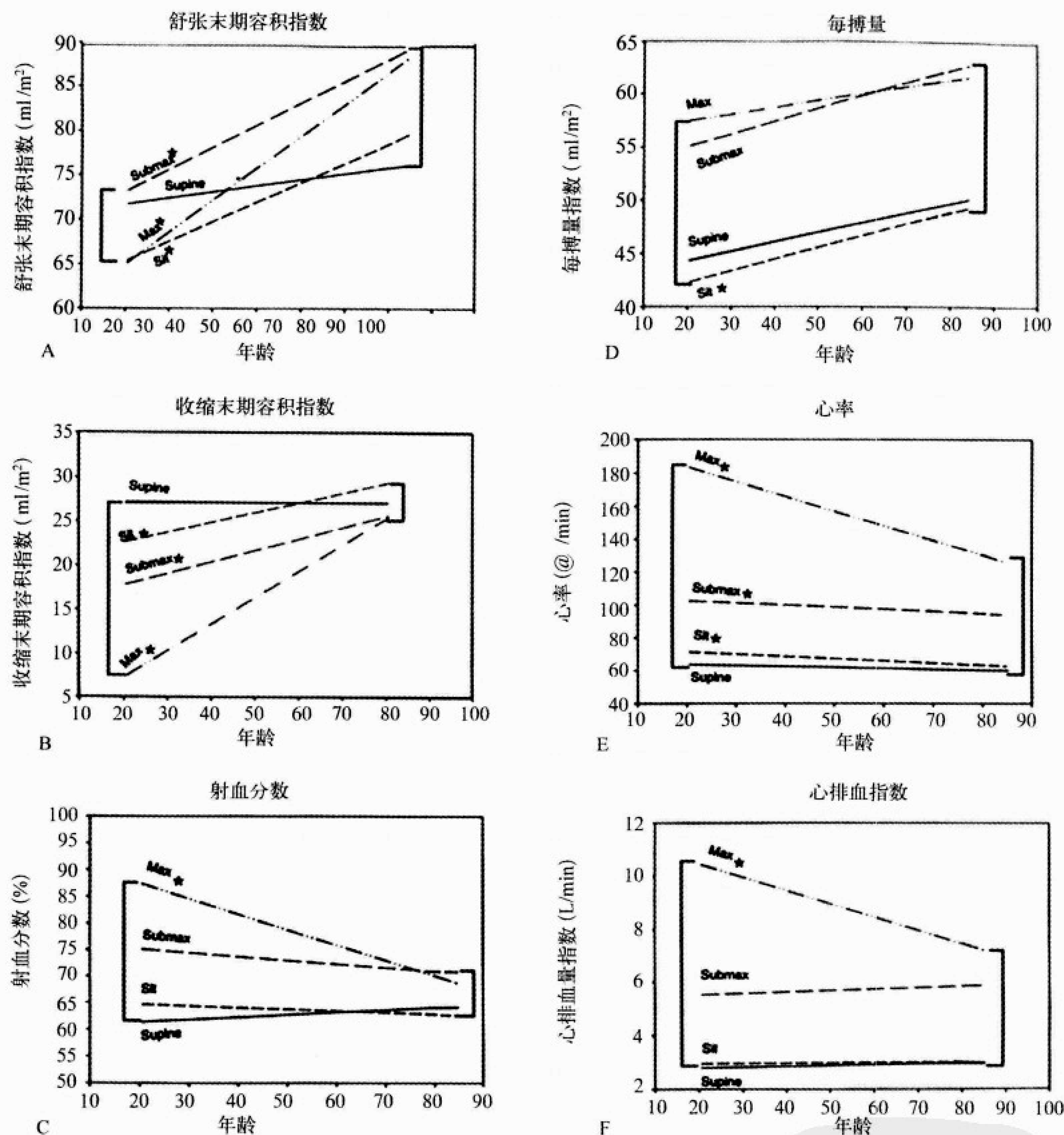


图 96-6 149位健康男性，在休息和分级自行车运动负荷时，左心室容量、射血分数(EF)、心率(HR)和心排血指数(CI)的年龄的最小二乘线性回归

资料来自：巴尔的摩的人体衰老纵向研究。至少行使 45.36kg(100 磅)的负荷量，星号显示的是统计学上有明显的意义

区志愿者的心血管功能进行比较，最大的改变是心跳加快反应和左心室射血储备功能的降低。老年人不能像年轻人一样有效地调节收缩末期容量(图 96-6B 和图 96-7B)，这说明老年人射血储备功能的降低，同时老年人在舒张末期伴有左心室扩张(图 96-6 和图 96-7A 和 D)及舒张充盈模式的改变(图 96-5B 和 C)。

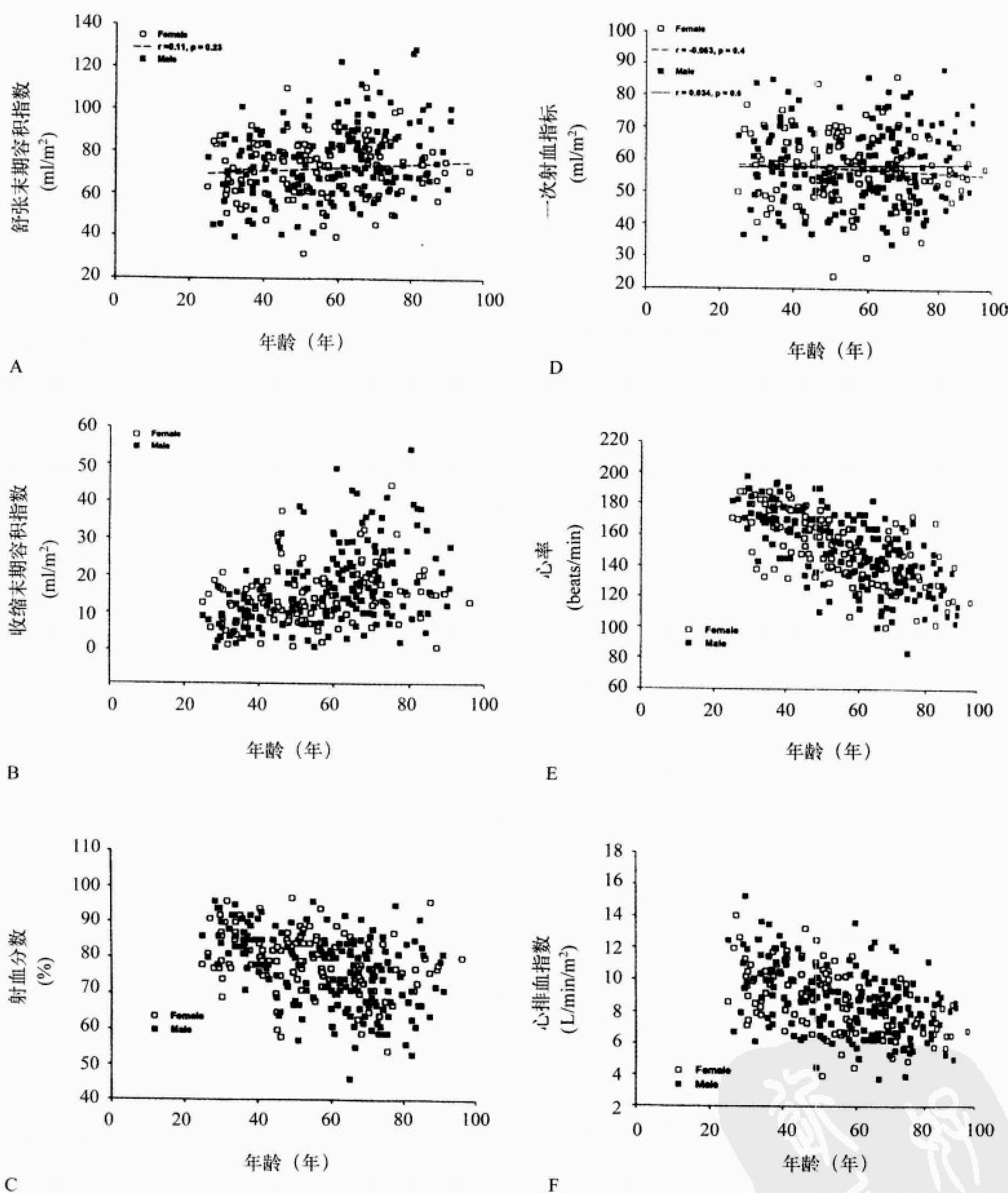


图 96-7　健康男性坐位，心率和心容量，射血分数、心排血指数的散点图

资料来自：巴尔的摩的人体衰老纵向研究

四、无心血管疾病老年人左心室射血功能受损机制

(一)心肌收缩力

有关年龄如何影响哪些调节心肌收缩力因素的资料尚不完整，因为在循环中，很难区分心肌负荷或是心肌自动调节在影响心肌收缩力。可能老年人心肌收缩力的下降只基于最大心率的减少，因为心率是心肌收缩状态的一个决定因素。左心室收缩力随年龄降低的其他证据来源于BLSA(图46-6,图46-7)对老年人的研究：使用β肾上腺素受体阻滞剂使后负荷有一定程度的增加，从而使左室舒张末容积扩张。

心肌收缩硬度或弹性最可靠的测量：结合静息时一系列舒张末期容积测量，用收缩末压与收缩末容量比值的斜率来表示，此方法并未实施于同源的。广跨各年龄段的健康研究人群，并且按照协定不能在运动中测定。简单的说，将收缩末压或收缩末容量的比值，描述为总的心血管功能的水平，发现与年龄相关的心肌收缩储备功能与图96-6中年龄相关的射血分数类型几乎一致。

(1)左心室后负荷：心脏后负荷有两个成分，一个由心脏本身，另一个由血管系统产生。运动时后负荷心脏部分随年龄逐渐增加，因为，老年人在运动时，整个心动周期中心脏呈增大趋势。心脏血管负荷有四个成分：动脉顺应性，反射脉冲波，阻力和惯性。惯性由左心室射血前大动脉内需加速的血液质量决定的。由于中心动脉的舒张期直径随年龄增加，后负荷的惯性成分也同样增加。因此，静息状态测得的每个血管负荷的搏动成分也随年龄增加。由此，主动脉阻力，作为血管后负荷的决定因素，也随着年龄增加。

心脏血管负荷的增加，可能是左心室厚度增加的原因(图96-7A)。在较大年龄范围内的人群的研究表明，动脉压随血管负荷直接变化，是左心室壁厚度的主要决定因素，研究还发现年龄和动脉压力对左心室厚度的相关影响，则因不同研究所采用的方式不同(是否筛选出高血压病人)而不同。由于老年人应激时左心室容量的增加，伴随年龄左室壁厚度的增加减少了预期的心脏后负荷的增加。

(2)动脉和心室负荷匹配：当动脉和心室负荷匹配时，心脏射血最优化并最有效。(上文中已提到，硬度即随心脏周期变化的心脏弹性率是由于主动收缩和被动结构属性以及两者的相互作用所决定的)。在年轻人特有的，精确的心脏和血管负荷的匹配，在老年人身上也有。至少是在静息状态下，因为老年人静息时增加的血管硬度与其增加的心室硬度相匹配。

在运动时，为使射血分数增加，左心室收缩末弹性率(E_{LV})的增加幅度必须超过血管弹性率(E_A)。然而随着年龄增加，心室弹性率不能与血管弹性率成比例地增加，因此在运动时老年人E_A/E_{LV}比年轻人降低的程度低(图96-8A)。老年人和年轻人相比，在运动时，动脉心脏负荷匹配的改变，是许多人伴随着年龄的增长而导致急性左心室射血分数储备降低的机制。因此，心脏病学家经常以左心室射血分数测量左心室泵血功能，这是由心脏和血管的共同属性决定的，而且随年龄而改变。在老年健康BLSA志愿者输注硝酸钠后，左心室后负荷的心脏和血管成分(图96-8B)，均因急性药理学作用而减少，以致左心室射血分数增加。由于注射硝酸钠过程中前后负荷的共同减少，老年人的左心室用较小的工作量，却产生同样的心搏量和心排血量(图96-8C)。

(3)交感神经调节：心血管系统交感神经调节的本质是使心脏搏动的更快，通过减少舒张期充盈，以保证心脏维持较小的体积，减少左心室后负荷，增加心肌收缩力和舒张力，重新分配血液至工作肌肉及皮肤以散发热量诸如心率(同充盈时间)、后负荷(心脏及血管的)，心肌收缩力及血流的重新分布，所有这些已被证实在老化过程中心血管调节功能出现下降的因素，都有交感调节下降在内。

(4)交感神经递质：在大量神经递质存在时，心脏和血管功能的交感调节，可随年龄增加有明显降低。老年人在仰卧基础状态下的任何活动，其血浆去甲肾上腺素和肾上腺素水平增高的范围较年轻人更大。与年龄有关的血浆去甲肾上腺素和肾上腺素水平的增高是由递质释放入循环增加，而清除减少。在机体不同的器官中，去甲肾上腺素释放入循环的水平不同，心脏中释放增加。有提示认为，释放增加的基本机制是由于在神经末端去甲肾上腺素重摄取减少。然而，在延长运

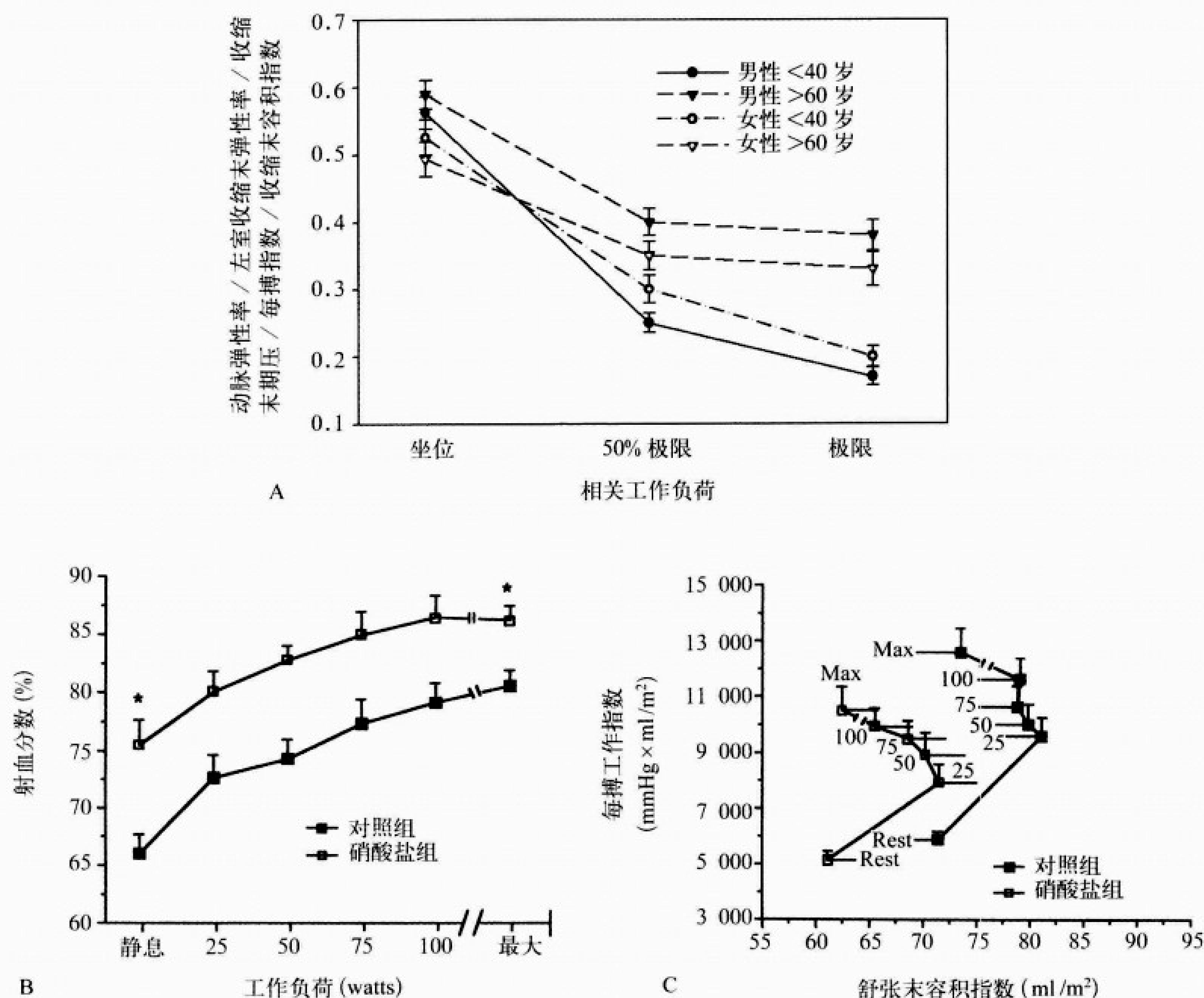


图 96-8　动脉和心室负荷匹配

A. 运动期间与负荷不相符。B. 在健康志愿者，年龄(71±7)岁，在坐位，立位、间断地通常次最大负荷运动和最大负荷量运动时，输注硝普钠(SNP)之前和期间的射血分数。任何一级的运动，硝普钠都大大增加了射血分数。C. 心室功能，以每搏量指数与舒张末容积指数(EDVI)之间的关系显示(立位，坐位休息和运动负荷时，输注与停用硝普钠时)

动时间时，神经递质重摄取的减少可能与其过度消耗而匮乏及释放减少有关。因此神经递质释放增加还是减少，取决于应激时间的长短，此可能是随着老化，心血管交感调节明显受损的基础。(图 96-6B、96-7、96-8)。

(5)心脏 β-肾上腺素能信号传导通路受损：在急性应激，与老化有关的神经递质向循环释放的增加，提示大量心脏和血管受体被这些物质所占据。实验证据显示，这导致交感调节中突触后的信号传导成分的脱敏。有大量的证据支持，突触后 β-肾上腺素信号传导的有效性，随年龄增加而降低。

有一组试验，来源于急性 β-肾上腺素能受体阻滞时年轻人运动血流动力学的形态与老年人相似的。在急性 β-肾上腺素能受体阻滞的情况下，在运动时，年轻人心率降低比老年人明显(图 96-9B)，β-肾上腺素能受体阻滞诱导的显著的左心室扩张，只会出现在年轻人(图 96-9A)。在静息和运动中，与老化相关的左心室舒张末期充盈速率的降低，也可由 β-肾上腺素能受体阻滞而被消除(图 96-9C)。然而，应当注意：在年轻人，β-肾上腺素能受体阻滞使每搏量指数的增加大于老年人(图 96-9A)，提示除了 β-肾上腺调节功能下降损害射血分数外还有其他的机制(图 96-9C)。一个

可能的机制是心肌本身最大收缩力的降低。另一个可能的机制是由于弹性动脉结构改变和运动时血管舒张性受损而引起的血管后负荷的增加。在这个方面，可从老年犬运动时，大动脉阻抗增加可被 β-肾上腺素能受体阻滞所消除的事实中看出。

β-肾上腺素受体信号传导途径突触有效性降低的第二种证据为，静息时，心血管系统对 β-肾上腺素激动剂的反应随着老化而下降。

(二)身体的失调

在大多数成年人，体力活动伴随着年龄的增长而减少。因此，可以假设，正如讨论中所述，身体调节状态的降低，可能是健康惯于久坐的老年人心血管储备功能降低的因素。或者说，老年人可经有氧训练，而影响老龄化进程本身所引起的心血储备能力降低。

已有大量文献记载，老年人的运动调整能够大大增加其有氧运动能力及最大氧耗量，因中央心功能或外周循环氧利用的增强，包括骨骼肌量的改变，所产生的调理效果，因所研究人群的特性，调理所达到的类型和程度、性别研究中身体的位置及遗传特性而异。一项对老年人的纵向研究表明，在直立位置增强体力调节，可增加氧气消耗量和工作能力，部分是由于增加最大心排血量和最大每搏量(SV)，而部分机制是增加估测的总体房室氧气利用率。每搏量指数的增加是由于收缩末期容量的明显减少，和同时发生的左心室射血分数的增加(图 96-10A)，作为调节效果，舒张末期容量的增加甚微(在惯于久坐的老年人，剧烈运动时，舒张末期容量已经适度增加)。调理状态下，老年人左室舒张末容积指数只是轻微增加，而年轻人，根据 Frank-Strarling 机制，同样是通过增强射血分数却大大地增加了舒张末容积指数及每搏量指数。(图 96-10A)。与改善射血分数相比，老年人最大心率不随身体状况调节而改变。没有任何有力的证据表明，身体调节可改善老年人心血管系统交感神经的作用。相反，调理作用增加射血分数似乎与后负荷的减小有关，反映为脉搏波速度的降低，对比于久坐的老年人、老年运动员也与颈动脉增强指数有关同时可能也与心肌本身最大的收缩力有关(图 96-10B)，可能有增强的心肌收缩力。这个现像曾在有些动物实验中被证实。

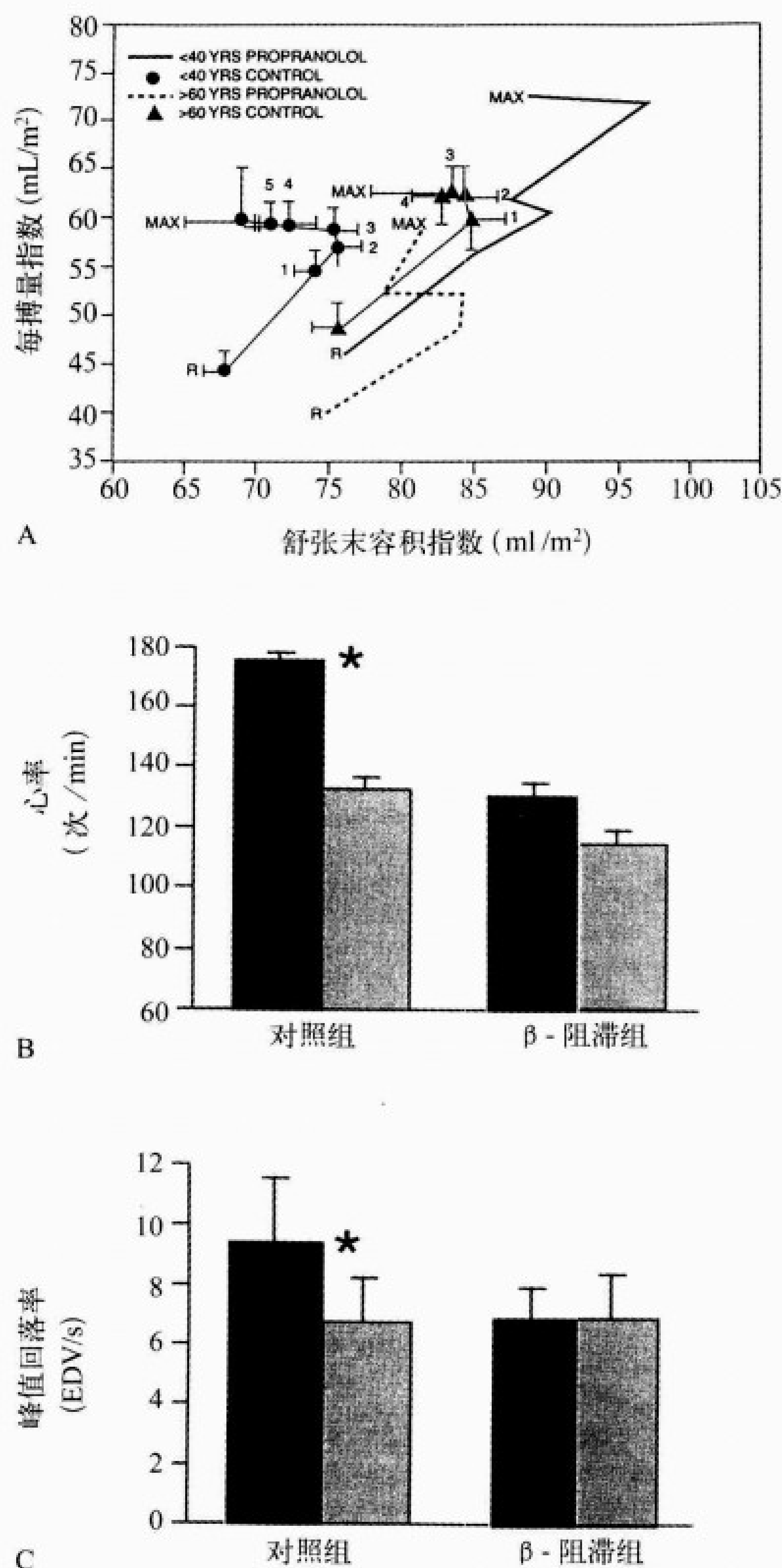


图 96-9　每搏量指数和 β 肾上腺素能受体变化

A. 每搏量指数，与舒张末容积(EDV)指数的关系。健康男性，在直立坐位休息期间(r)和分级自行车运动负荷时的情况。B. β 肾上腺素能受体引起的每搏量指数增加的辐度，年轻个人明显大于老年用 β 肾上腺素能受体者。C. 在 BISA 研究的健康志愿者中，最大运动负荷时，左心室舒张充盈率随年龄的增加而减少，而应用 β 肾上腺素能受体-普萘洛尔时则不减少

(三)心脏传导和节律

所有传导系统的弹性组织及胶原组织都随着年龄的增长而增加。窦房结周围脂肪组织堆积可使窦房结与心房肌肉部分或完全隔离。60 岁开

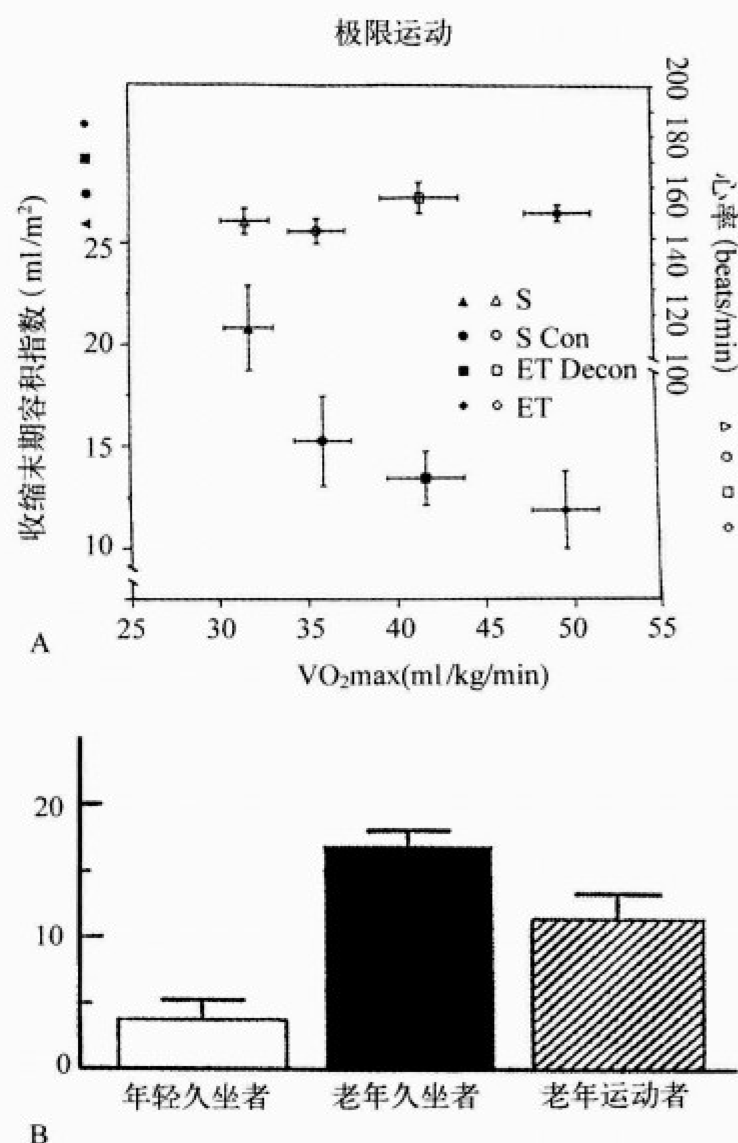


图 96-10　曾有运动训练或无运动训练健康人、在直立坐位，需氧能力范围广泛不同的，极度自行车运动时的心率和收缩末期容量随耗氧量不同而发生变化。

始，窦房结起搏细胞可能已有明显减少；而 75 岁时，窦房结细胞数可大幅度减少。心脏左侧的骨架结构随年龄增长可有不同程度的钙化，其中包括主动脉瓣环及二尖瓣环，中央纤维体、室间隔的顶部。由于靠近这些结构，房室结，房室束、分叉处、左右束支近端，可能受这一过程的影响。由于心房-希氏束的传导时间延长，而希氏束-心室的传导时间没有改变，房-室传导时间随年龄增长而延长。仰卧时的基础心率不会受衰老的影响，而心率的波动，通常称为心率的变异性，随着年龄逐渐下降。心率变异性降低是老年人心脏自主调节的预测指标，常预示发病和死亡的风险增加。

与年轻人对比，静息心电图检测、动态监测或运动测试发现的室上性和室性心律失常的复杂性和发生率在健康老年人都增加。5%～10%的 60 岁以上无心脏疾病老年人休息时的心电图有单纯房性期前收缩。在 60 岁以上 BLSA 健康志愿者中，发现 6 %的人有单纯房性期前收缩；在运动试验中，39%的人有单纯房性期前收缩，24h 动态监控发现 88%的人有房性期前收缩。在 10 年随访期间，单纯房性期前收缩即使是频繁的，也不预示这些人心脏病的风险增加。在 65 岁以上的经严格筛选排除疾病正常人中，有 1%～2%者可观察到短阵的阵发性室上性心动过速。几项 24h 动态监测研究显示，在 13%～50%临床健康的老年人中，存在这种短阵室上性心动过速（通常连续 3～5 次心跳）。虽然，在 BLSA 研究中，有短阵心动过速没有预测未来冠状动脉事件的危险性增加，但有 15%发生过心动过速者以后发生了新发心房颤动，无心动过速者则不到 1%。运动期间发生心动过速，通常连续 3～5 次心跳而无症状，随着年龄的增长而增加，年轻时为 0，到 90 岁时为 10%左右。而这些有运动性心动过速者，经多年随访后，并不预示冠状动脉事件的危险性增加，但自发性房性快速型心律失常的发生率为 10%，而对照组只有 2%。因此，休息或运动诱发的心动过速预示健康人未来发生心房颤动（AF）的危险增加。房颤的另一个危险因素可能是健康人随年龄的增加左心房容量时增加。

有限的数据支持没有明显心脏病的老年人，休息和运动期间，与年龄相关的复杂室性异位心律及发病率均增加，至少在男性是如此。在临床上，无心脏疾病和未经选择性的人群中，室性异位心律的发生率都随着年龄的增加而增加。在 BLSA 研究中的健康志愿者，平板运动试验时 ST 段正常者，室性异位心律的发生率在 60 岁以上受试者为 8.6%，而在 20～40 岁只有 0.5%。有趣的是，在妇女中，室性异位心律的发生率与年龄无关。在 BLSA 研究中，98 例 60 岁以上筛选后无症状的参与者，24h 监护发现，35%有多形性室性异位心律，11%有室性二联律，4%有短阵室性心动过速；所有异位心律多发生在年龄较大者。平均超过 10 年的随访，休息时室性异位心律的复杂性或发生率都不是未来冠心病事件的决定因素。在最大平板运动时或之后，室性异位心律的发生率增加 5 倍，在健康人中，30 岁时为 11%，90 岁时为 57%。

在人类观察到的许多心脏血管的结构或功能

与年龄相关的变化，也发生在许多其他物种。在这些动物模型中，从细胞和分子研究中取得的线索可协助指导未来开发新型的治疗年龄相关性重塑的方法。研究结果最近已总结

五、小　　结

总之，有越来越多的证据显示，即使在健康老人中，随着年龄的增长，大动脉也会出现管壁增厚、僵硬，内皮功能异常，从而使收缩压和脉压增大，原以为是属于"正常"的老化，其实是临床疾病的前期表现，预示有发展成动脉粥样硬化、高血压和卒中的高危性。（表 96-1）存在一个恶性循环的证据：血管特性的改变导致动脉粥样硬化的形成，而后者由于内皮细胞功能失调和其他机制，进一步影响血管硬化。有些血管改变在血压正常的人群中也会发生，包括内皮功能异常，但在高血压人群中发生的要早，而且更严重。这些无症状者，被认为是"失败的"血管老化，而这种血管老化是临床疾病的危险因素。与年龄相关的内皮细胞功能失调，动脉内中膜的增厚，动脉僵硬和脉压差增大的综合，就组成了个体血管老化的全貌较糟糕的综合体可以导致血管壁发生最失败的老化。

在西方社会，其他的危险因素包括高血压、吸烟、血脂异常、糖尿病、饮食以及其他未被证实的基因因素，这些和上述血管老化的交互作用，促使动脉粥样斑块的形成。根据这种观点，在老年人中，动脉粥样硬化的形成和发展，与年轻人以及年幼的实验动物不同，因为它代表动脉粥样硬化的危险因素，及其在任何年龄中，对产生动脉粥样硬化斑块的作用及血管本身老化间的相互作用。支持这种观点的证据来自一项研究，在年老的兔子和非人类的灵长类的动物，用致动脉粥样硬化饮食提高血脂，产生的粥样硬化病变比在年轻的动物更严重。

在 20～85 岁的健康成年社区志愿者中，心血管功能的评估显示，心血管壁增厚，舒张期充盈类型改变，左室射血及心率储备功能受损，及心律改在图 96-11 中标准线以下的那些改变，不应被视为反映正常或生理性老化，他们更应该被认为是相关疾病的危险因素，作为将来降低心血管疾病发生的干预目标因素。最近，对年龄相关的心血管结构和功能在细胞和分子水平的认识的推进，将提供有价值变是心功能随老化改变最显著的表现。随着年龄的增加，在最大运动量时收缩末容积下降和射血分数，增加的幅度随老化而降低，这可能是由于内在的心肌功能不足和后负荷增加，这两者都部分缘于 β-肾上腺素在促进心肌收缩的功能增加的能力减弱，或使血管后负荷的搏动组分减低的能力降低。随着年龄增加，机体最大活动能力下降，是由于心脏因素如（心率）和周围其他因素。与年龄相关的心血管功能的减弱可由于体力活动而延缓。

伴随年龄发生的心血管性质的变化，改变了心血管疾病的基质在几个方面是重叠的，因而，改变了老年人心脏病的发生、发展和表现（表 96-1，图 96-11）。但是这些年龄相关的心脏改变本身并不导致心脏病，却能影响心脏的储备能力，相对于特定的应激，也影响症状与体征表现出来的阈值大小。随着年龄的增长，与年龄相关的心脏改变也解释左心室肥大、心房纤颤、充血性心衰的危险性增加图 96-1D 至 G。这三种疾病的诊断与老年相关，部分是由于这些心脏改变与年龄有关。与年龄相关的左心室僵硬使舒张末期充盈压增高，这是老年人发生舒张性心衰的重要因素。轻度缺血所致的舒张异常，在年轻患者身上可能不会产生临床症状，但老年患者可能出现呼吸困难，由于年龄的关系，已有早期舒张的缓慢及延迟。同样，随着年龄增加，左心室顺应性下降在很长一段时间内没有被察觉（如临床前期的舒张期功能障碍）；但是随着急性应激事件的发生，临床前期功能障碍会出现急性的表现，例如心衰。一个经典的例子就是伴有心房收缩功能丧失，因房速而充盈时间缩短的房颤的发展，在老化心脏这个结构及功能存在下，可以在数分钟内突然发生肺水肿。

年龄相关的变化也会改变普通心脏病的表现。这经常发生在急性心肌梗死的患者中，由于症状不典型而延误这些患者的诊断和治疗。年龄相关的改变，包括老年人对 β-肾上腺素的反应和血管僵硬度，影响了患心血管病的老年人对不同治疗方法的选择和反应。因此，从某种意义上说，的线索，提出有效的治疗，用于年龄相关的心血管改变的预防，延缓发生或减轻这种伴随老化改变。目前已经逐渐认识到这些改变是心血管疾病的危险因素，将来对他们的调控需要分子心脏病学家、心血管生理学家、临床医生的共同努力。

老化：心管病发病率及死亡率主要危险因子

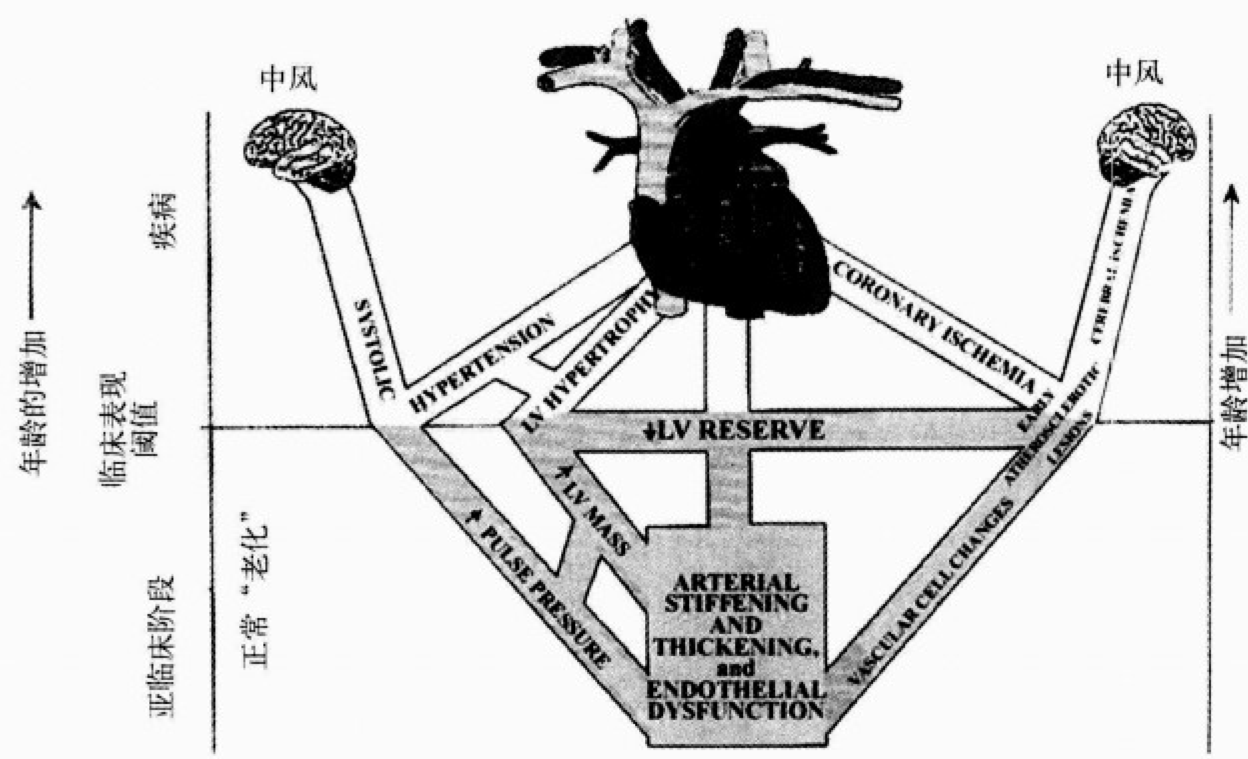


图 96-11 健康人，随年龄增长引起的血管和心脏的变化

表 96-1 健康人心血管系统的老化与心血管疾病的关系

年龄相关的变化	合理的机制	与人类疾病可能的关系
	心血管结构重建	
血管内膜厚度↑	平滑肌细胞迁移↑和基质的产生↑	促进动脉硬化的发展
	内膜细胞可能衍生于其他来源	
血管硬度↑	弹性蛋白断裂↑	收缩期高血压
	弹性蛋白酶活性↑	左心室壁厚度
	胶原由平滑肌产生↑胶原交叉联接 生长因子调节改变/组织修复机制	卒中
		脉粥样硬化
		左心室肥厚度↑
	左心室心肌细胞大小随钙处理的改变而变化↑	阻碍心脏舒张早期充盈
	↓心肌细胞数(凋亡和坏死死亡)	心脏充盈压增高↑
	改变生长因子	呼吸困难阈值↓
	局部基质胶原沉积	心力衰竭可能出现在收缩功能正常者
		左心室肥厚
左心房大小↑	左心房压力/容量↑	心房颤动及其他心房心律失常发病率↑
	心血管功能变化	

（续 表）

年龄相关的变化	合理的机制	与人类疾病可能的关系
变调节血管张力的改变	一氧化氮的生产/效果↓	血管变硬，高血压
		早期动脉硬化
对细胞钙超负荷阈值降低	改变了调节钙处理的蛋白基因表达增加心脏膜的多不饱和脂肪酸比例 ω6∶ω3	降低房性和室性心律失常的阈值
		增加心肌的死亡
		增加纤维化
		舒张、收缩功能
心血管储备↓	血管负荷降低↑	心脏衰竭的阈值降低，严重性增加
	固有心肌收缩力↓	
	应激时心室-血管负荷不协调	
	血浆儿茶酚胺↑	
	由于突触信号不良β-肾上腺素调节心率和心肌收缩血管张力↓	
	减少体力活动	
	了解生活方式	增强年龄相关的某些心血管结构和功能，例如，动脉的僵化
		对血管硬化疾病，高血压、心脏衰竭负面影响

六、目前对于心脏和血管的“非正常”老化，可以做些什么

心血管结构和功能与年龄相关的过度改变，存在于正常人中被认为是血管老化中有害的一面应该被解释为“不正常”的心血管老化。事实上，正如上面提到的，流行病调查的数据显示，在正常人中，心血管老化特殊的方面是心血管事件的危险因素。

如果心血管系统的老化是疾病的危险因素，那么就可以作为预防和治疗的目标。在发病前，用生活方式的干预，药物治疗来延缓亚临床疾病的进度。就生活方式而言，在健康人中缺少运动增加发病的危险。值得注意的是，经常运动的老年人比不运动的老年人脉压、脉搏速度及颈动脉增加指数降低，并改善了压力感受器反射功能。运动也能提高老年人的内皮功能。有证据显示，低钠饮食也能降低年龄相关的血管僵硬。运动能提高左心室的射血储备功能。最近在老鼠模型以及老年患者的研究结果显示，体力活动和运动训练能重建对缺血状况和梗死前心绞痛的保护机制，否则会随着年龄而丧失。对于药物治疗，血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂已显示可以延缓哺乳动物的血管老化。在高血压治疗中出现一种观念：即使血压被控制，血管损害还在继续发生。可以想象的是，可延缓或逆转年龄相关的血管壁重构和僵硬度增加的药物，将要优于仅降低压力而不影响血管壁老化的药物。这样考虑的话，一种能够结合这种交叉反应的药物，能降低哺乳动物、犬、非人类灵长类及人类的血管硬化指数。通过药物/饮食的干预，可达到延缓或降低内中膜厚度。迄今为止，对于中年早期即表现为有过度亚临床老化证据的人，此种治疗是否能够阻止血管的非正常老化尚不确定。

显然，在进展性心脏与血管老化的健康年轻人和中年人，即那些在老年时（生命后期）出现明显的可测的心血管老化的人，需要加以干预来降低老年时心血管疾病的发生率。同样，心血管过

度老化的老年人，也应有类似的干预。需要治疗的首要目标是那些看似正常、没有诊断为心血管疾病诊断的人，发生心血管疾病的危险性更高。这种治疗策略，提倡治疗“非正常”的老化。但是，对延缓和预防这种变化的有效性，需要进一步的研究，并将这种方案付诸现实。

七、对于有心血管疾病史的老年患者的治疗策略

（一）缺血性心脏病

在无症状的个体中，高龄是冠心病发生的最有力的预测指标（图 96-1）。尸检调查显示，冠脉狭窄的发生率从 40 岁时的 10%～20%，上升至 80 岁时 50%～70%。老年人发生的粥样硬化也更加广泛和严重，并且对左心室的影响更大。从 40 岁到 80 岁，冠脉左主干及三支病变的发生率增加了一倍。而且有冠心病的老年人左室舒张末期压力升高及左心室室壁运动障碍的发生率也升高。因此缺血性心脏病的几乎所有临床表现在老年人群中有更高的死亡率及更糟的预后而更高的发病率及疾病的严重性，也影响了诊断，比如对老年人进行运动试验来检测冠心病，可以发现其敏感性明显提高而特异性则中度下降，临床上对老年冠心病患者的评估往往会由于合并其他疾病而使对症状的解释变得困难。因此，对于老年人临床高度怀疑指数加上客观测量方法的应用，如应激试验结果，来评估与诊断冠心病是十分重要的。

急性冠脉综合征

近 15 年来，老年人心肌梗死的发病率似乎在上升，尤其是老年女性。尽管对急性心梗越来越多的治疗方法都很有效，但在近 15 年内，75 岁以上急性心梗患者的 5 年存活率并没有改善。老年心梗更易发生于女性；有过心绞痛、心衰、高血压、糖尿病等病史；或曾发生过无 Q 波心梗的人。患有心肌缺血或梗死的老年患者的症状常常不典型，如：呼吸急促，意识障碍，死亡。此外，几乎有半数的老年心梗患者不能被诊断（见第 51 章和第 52 章）。

年龄是预测急性心梗患者短期和长期死亡率的独立而强有力的因素。如果同样是因初发型 ST 段抬高型心肌梗死收住入院，且同样给予溶栓治疗，则 40 岁及 40 岁以下的患者的住院期间死亡率约 1.9%，而 80 岁以上的患者的院内死亡率则高达 31.9%，几乎是呈指数级的升高。与此相同的，是在一次用链激酶和组织型纤溶酶原激活物治疗动脉闭塞的全球性实验中，发生 ST 段抬高型心肌梗死的患者，30d 的死亡率，在不同年龄段是不同的，65 岁以下的患者死亡率约 3%，75～80 岁的患者则升高到 19.6%，而 85 岁以上的患者则高达 30.3%。在这个实验中，年龄是最有力的预测住院患者 30d 死亡率的指标。在患有非 ST 段抬高型急性冠脉综合征的患者，年龄同样是一个强有力的预测缺血复发和 30d 死亡率的因素。在不稳定心绞痛中的血小板糖蛋白：应用抗血栓药物（依替巴肽）受体抑制试验中（PURSVT），入选9 461例非稳定性心绞痛及非 ST 段抬高的病人，年龄是预测 30d 死亡率最有力的因素。

尽管标志梗死面积的指标，如：磷酸肌酸酶的水平、QRS 波型等不会随着年龄的增加而有所改变，但发生急性梗死的老年患者罹患心衰、房颤和心源性休克的概率增加。不论是 ST 段抬高型，还是非 ST 段抬高型冠脉综合征患者，年龄都是预测他们发生心源性休克的有力的指标。年龄＞85 岁的患者患心衰或休克的危险性，是年龄＜65 岁的患者的 3～4 倍。心衰和休克的高发率，可能是由于年龄相关性心脏舒张期（见图 96-6）和主动脉顺应性（见图 96-3）的改变，以及心血管对儿茶酚胺刺激的敏感性降低，从而导致心肌局部缺血后心脏储备力减弱和后负荷匹配不佳等。患心肌梗死的年轻患者的死因多是心室颤动，与此相反，尸检发现老年心肌梗死患者的死因多为心脏电-机械分离和心脏破裂。出院后患者死亡的危险性，随着年龄的增长几乎呈指数级增大，大约每年增加 6%。

急性缺血综合征的老年患者的发病率高和死亡率高的事实，表明需要积极的治疗方法。溶栓治疗可以降低急性心梗患者的死亡率，而且有数据表明，溶栓治疗可能对老年人有一定的益处。在一个大型溶栓治疗的随机试验中，对近 5 800 例 74 岁以上患者进行 Mata 分析结果表明，心梗患者经治疗 35d 后平均存活率只增加了 1%，溶栓治疗未显示明显受益趋势。尽管用溶栓药物治疗后，老年患者死亡率的降低并不如年轻患者那

么明显,但这种治疗方法对存活患者的绝对益处是相同的。美国有大量存档数据表明,对75岁以上符合溶栓治疗条件的患者,接受再灌注治疗的可能性,会比65岁以下年龄组少得多,其可能比率约为0.4。部分医生不愿意对老年患者使用溶栓治疗,主要是担心这种治疗方法会增加颅内出血的可能。年龄是预测溶栓治疗患者罹患出血性脑卒中可能性的重要因素。对老年患者使用溶栓治疗的危险性增加的观点,被近来的一次溶栓实验所证实。患有ST段抬高型心肌梗死的患者被随机分为四组:未分绞肝素溶栓治疗组;低分子量肝素溶栓治疗组;半剂量溶栓治疗组;全剂量血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa拮抗剂治疗组。在75岁及75以上年龄组,使用实验性溶栓治疗后的出血率和发生颅内出血的危险性,都要比传统溶栓高。近来,大量对老年ST段抬高型心肌梗死患者的观察性研究,使得对老年患者使用溶栓疗法的关注增加。这些数据表明,与保守的疗法相比,对75岁以上患者使用溶栓疗法会增加短期死亡率。由于溶栓治疗使出血风险增加、效益降低,对75岁以上ST段抬高梗死的患者必须考虑进行仔细地危险度分层。这些因素包括患者的年龄,体重,心电图上出现ST段抬高的导联数,症状持续的时间,以及距离近的、有大量患者经验及设施可行经皮冠脉介入手术的医院。

在数次实验中都表明,首选血管成形术比溶栓疗法更有优势,可以降低死亡率、心梗复发率及缺血复发率。接受首选血管成形术的患者,与那些接受溶栓治疗的患者相比,卒中和出血性卒中的危险都降低。最近的一次对87名75岁以上ST段抬高型心肌梗死患者的完全随机化研究表明:治疗后30d和20个月后,接受首选血管成形术的患者的死亡率,心梗再发率,卒中发生率都比溶栓治疗组要低。重要的是,这些研究涉及的医院都是高级血管成形术中心,手术操作者具有较高的水平。

对不稳定型心绞痛或非ST段抬高型心肌梗死的患者,研究表明:加用表面糖蛋白受体Ⅱb/Ⅲa抑抗剂至仅用阿司匹林和肝素进行抗缺血治疗的标准方案后,发生死亡、心肌梗死和顽固型心绞痛的短期危险性降低。近期的一次包括冠脉血管成形术患者使用糖蛋白受体Ⅱb/Ⅲa拮抗剂在内的大规模临床随机实验的分析报告,并没有出现预期的结果,此次实验的患者总数为31 420,平均年龄是64岁。与使用安慰剂相比,加用糖蛋白Ⅱb/Ⅲa拮抗剂治疗的患者30d内的死亡率或发生非致命性心肌梗死的概率降低了9%。各年龄亚组之间没有不均一性。糖蛋白Ⅱb/Ⅲa拮抗剂的优势发挥最明显的是在高危患者组,即那些肌钙蛋白阳性,ST段压低,进行过冠脉重建术的患者。尽管相对于安慰剂组,用糖蛋白Ⅱb/Ⅲa抑制药的治疗患者出血更为多发,但这种出血是轻微的,而且不会增加卒中的发生率,也不增加颅内出血的危险性。因此,在加用糖蛋白Ⅱb/Ⅲa拮抗剂的抗缺血疗法治疗不稳定性心绞痛,和非ST段抬高型心肌梗死时,年龄并不是一个重要的因素,尤其是对进行了冠脉重建术的老年高危患者。对塞氯匹定的衍生物氯吡格雷(clopidogrel)的疗效评价,是在12 562例发生非ST段抬高型急性冠脉综合征,且接受了阿司匹林治疗的患者中进行的。在接受了9个月的治疗后,与安慰剂组比,患者的心血管疾病死亡率,非致命性心梗发生率及卒中的发生率降低了20%。这一优势是在对6 208例65岁以上患者的实验分析中得到证实的。因此,在那些患有非ST段抬高的急性冠脉综合征而出血危险比较低的老年患者,用氯吡格雷加阿司匹林的疗法可以减少未来的心血管急性事件的发生。

最后,近来有三项实验对使用保守的治疗和使用介入性治疗,对非ST段抬高型急性冠脉综合征患者的疗效作了全面的比较,这些比较包括患者接受这两种治疗后短期内的死亡率,心梗复发率,再发缺血的事件等几个方面。这些实验表明,早期使用介入性疗法的疗效比非手术疗法好。而且,介入性疗法的优势在高度危险组的患者中得到了更好的证实,这些高度危险因素包括:血清肌钙蛋白阳性、心电图显示ST段压低,以及重要的是这些患者年龄超过65岁。实验数据表明,当患有急性冠脉综合征的老年患者,出现一些向恶性结果发展的危险因素时,应该早期给他们进行介入性治疗。

β受体阻滞剂很少用于老年心肌梗死后患者。在心血管合作项目中、研究者们回顾了近20

万份心梗患者的详细记录，他们都是美国老年医疗保险制度的受益人。在这一老年群体中，出院后只有34%服用β受体阻滞剂。矛盾的是，那些没有服用β受体阻滞剂出院回家的患者却发生了并发症，从而使他们面临更高的死亡率的威胁。在对老年人的随机实验中，各个亚组的实验数据显示，使用β受体阻滞剂具有提高生存率的优势(2年死亡率平均降低了40%)。同样，阿司匹林治疗降低老年心梗者的死亡率及梗死再发率。然而，在10 000名急性心肌梗死，且对阿司匹林疗法没有禁忌证的医疗保险受益者中，只有61%的患者在住院的最初2d内接受阿司匹林治疗。在这样一大组老年心梗患者中，阿司匹林作为一个独立的因素，可以使30d内的死亡率明显降低。此外，这些没有任何阿司匹林禁忌证的老年心梗患者中，只有76%在出院后继续服用阿司匹林。在这组患者中，阿司匹林是改善他们6个月后预后情况的一个独立因素。

急性心肌梗死后，使用血管紧张素转换酶抑制剂治疗，可以降低发病率和死亡率。在一项随机安慰剂对照的实验中，患有左心室功能障碍或临床充血性心力衰竭的高危患者被随机分组，分别给予血管紧张素转换酶抑制剂和安慰剂，结果证明，服用血管紧张素转换酶抑制剂具有明显提高存活率的优势。在一项存活率与左心室扩张实验中，783例65岁及65岁以上心梗后左心室射血分数低于40%的老年患者，随机分组服用血管紧张素转换酶抑制药卡托普利和安慰剂，结果证实，服用卡托普利可使远期死亡率降低23%。为观察雷米普利对于急性心梗的疗效，在2 006例心梗后并发充血性心衰的患者中，进行了雷米普利与安慰剂的疗效比较，这2 006例患者的平均年龄是65岁。15个月后，死亡率从安慰剂组的23%降低到雷米普利组的17%。与65岁以下年龄组相比，65岁以上年龄组的患者服用血管紧张素Ⅰ转换酶抑制药，对于提高存活率有更大的优势，约使死亡率降低39%。在另一项实验中，1 749例经超声心动图证实患有左心室功能障碍的心梗后患者(平均年龄67.7岁)被随机分为血管紧张素Ⅰ转换酶抑制药群多普利(trandolapril)组和安慰剂组，结果证实，血管紧张素Ⅰ转换酶抑制药治疗组的远期存活率显著提高。1 121例年龄>65岁的患者服用群多普利后，死亡率比安慰剂组降低38%。因此，患有大面积心梗，左心室功能障碍，心力衰竭的老年患者，长期使用的血管紧张素Ⅰ转换酶抑制药治疗，可以使存活率大大提高。在低度危险组的老年患者，血管紧张素Ⅰ转换酶抑制药的优势明显减小，对这些低度危险的患者应该推荐个体化的治疗方案。

2. 慢性冠心病　在老年缺血性心脏病的治疗中，经皮冠状动脉介入的应用已经大幅增加，结果的改善可能是由于手术经验的增加，新工具及冠状动脉支架的应用和较好的抗血栓药物。尽管年龄越大，患者的并发症增加，但在老年患者中，介入治疗的成功率已经明显提高，并且已经减少了并发症，减少了急诊旁路手术，也缩短了住院的时间。

旁路手术在老年人中的运用也越来越多，30d和1年的死亡率在80岁以上的患者中平均为11.5%和19.2%，与65～70岁的老年患者同样的手术相比要多2.5倍。尽管短期发病率和死亡率高，但是3年的死亡率旁路手术组与普通八旬老人的死亡率相近。短期和长期死亡率的独立的预测因素包括：年龄，性别，心肌梗死入院史，充血性心衰，脑血管疾病和慢性肾病。年龄也是卒中的独立危险因素，在进行过旁路手术的老年人中，约有8%发生卒中。近来有报道提示，高龄是冠脉旁路手术后短期及5年认知水平下降的有力预测因子。对较重的冠脉多支病变的老年患者治疗的一个重要补充是不停跳冠脉旁路移植术可减少因主动脉阻断发生神经系统并发症的危险。虽然，最近在低风险患者(平均年龄61岁)的随机试验中表明，与停泵手术相比，短期及1年的卒中，死亡，心肌梗死，冠状动脉再通术上没有差异，但指标显示，老年患者用此法时，可以减少卒中。关于不停跳旁路移植手术对老年人的利弊，需要全面考虑的前瞻性研究的论证。以前比较药物和血管重建手术的实验，是在稳定的冠状动脉病者中进行的，不包括老年人。最近一项重要的前瞻性随机试验，患者年龄在75岁以上(平均80岁)，尽管用至少两种药物治疗仍有中度心绞痛，冠脉造影及血管重建与优化药物治疗对比。这项试验的首要终点是在6个月时的生活质量指数。74%的患者随机被分为解剖适合介入(54%)或旁路移植

(20%)组。这项实验打破了老年人因血管病变弥漫不适宜用血管成形术的说法。尽管6个月时，两组的生活质量都有所改善，但是介入治疗与药物组相比改善更明显。其次，介入治疗组的6个月死亡，心梗，住院治疗的不稳定心绞痛(发生率)都明显低(19%)于药物治疗组(49%)。此外，药物治疗组有1/3的患者因难治的症状，转到介入治疗组。这项重要研究提示：单靠年龄因素不是中度至重度心绞痛患者进行经皮介入治疗的禁忌证。

虽然有几个试验，随机实验比较了稳定冠心病患者，冠状动脉介入术与冠状动脉旁路移植手术的疗效，一般老年人排除在外。最近，一项对454高风险退伍军人研究，他们都是经过药物治疗的药物难治性的心绞痛患者，随机分到冠状动脉介入有，或无支架及冠状动脉旁路移植手术组。高危组包括，>70岁，曾经做过旁路术，射血分数<35%，近期的心梗，或需要主动脉内气囊搏动。30d的存活率两组都比较高，(95%经皮，97%旁路)，3年的存活率两者仍然很接近。这些数据提示：高危的顽固性的心绞痛，包括老年患者，是可以进行血管成形术或者是旁路手术，可以提高存活率，减轻心绞痛。

(二)冠心病危险因素

虽然，医生不太给老年冠心病患者用他汀类药物(statin)，事实上他们可与年轻人一样得到降低发病率和死亡率的效果；因此，对老年患者是绝对有利的。在胆固醇及周期性事件的研究中，对1 283名65～75岁有心梗史，总胆固醇<6.24mol/L(240mg/dl)且低密度脂蛋白在2.99～4.52mmol/L(115～174mg/dl)的患者，给予普伐他汀40mg与安慰剂对比的研究，为期5年。这项研究提示，降脂治疗可以减少最主要的终末点心源性死亡或非致命性的心肌梗死39%。心源性死亡，非致命性的再感染，卒中，再次手术治疗等次级终点发生率也降低。

在用辛伐他汀的研究中，包括对1 848名65～70岁的慢性冠脉疾病合并总胆固醇水平过高的患者进行研究。经过5.4年的随访，辛伐他汀降低胆固醇，导致总死亡率，冠心病死亡率，主要冠脉事件和血管成形术均显著下降。同样，在65～75的患者中，普伐他汀可以使相关的危险因素减少26%。最后，最近报道心脏保护的研究，对象包括5 800名70岁以上的受试者，加上近1 300名75～80岁有稳定冠心病、周围血管疾病或颈动脉疾病、或糖尿病的患者，随机分为辛伐他汀和安慰剂组。在减少血管事件上，老年人用药的效果与年轻人的效果相似。因此，降脂治疗应该为老年有冠心病、血管疾病、糖尿病患者的治疗目标。

1. **高血压**　高血压患病率随年龄增长明显地升高(图96-1)，高血压是此年龄段中发生心肌梗死、卒中、心衰的主要危险因素。大约65%的70岁以上年龄美国人患有高血压。收缩压随着年龄进行性地升高，而舒张压趋于稳定，60岁以后甚至下降。因此单纯收缩期高血压在老年人中很常见的，并且得不到适当的治疗。脉压随之上升，主要原因是中心血管的僵硬度增加，是心血管事件及心肌梗死后的预后不良，以及心衰的重要而独立的危险因素。许多试验证明了抗高血压治疗，甚至对老年人轻度舒张期高血压患者的治疗价值。对单纯收缩期高血压，前瞻性随机试验已经表明：用利尿药和长效二氢吡啶类钙通道阻滞药来治疗，可降低发生卒中、充血性心衰和心梗或因心梗而致死的危险性。虽然，一般血压的目标是140/90mmHg(18.7/12.0kPa)，但是在有糖尿病、肾功能不全和临床心血管性疾病者，更低的血压目标是需要的。

非药物疗法，其中包括减肥、限盐摄入量也可降低老年人的高血压。药物疗法的选择应建立在前瞻性随机试验，存在的并发病(如缺血、肾功能不全、充血性心力衰竭)，药物作用的持续时间和副作用的基础上。尽管有广泛的选择和行之有效的治疗效果，但绝大多数高血压患者仍然不能达到理想血压水平。许多患者需要几种抗高血压药物方能满意地控制血压，特别是在伴有糖尿病和(或)肾功能不全者。

2. **吸烟**　虽然吸烟是年轻心肌梗死患者的常见危险因素，仍是老年冠心病患者的可逆而重要的危险因素。急性心梗以后，继续吸烟是复发缺血事件的独立于年龄的强有力的危险因素。老年冠心病患者戒烟，可降低发病率和死亡率的危险性，其效果可与年轻患者戒烟相比。

3. **糖尿病**　糖尿病是冠心病的发展和死亡

率的重要危险因素。老年糖尿病都伴冠心病发病及死亡的危险都特别高。随着年龄的增长，胰岛素抵抗与糖尿病患病率急剧增加，例如许多老年冠状动脉疾病患者，发现有代谢综合征。在老年代谢症候群患者，减轻体重、运动、血压控制是重要的治疗措施。在高危老年 2 型糖尿病患者中，多因素干预计划旨在控制与积极治疗高血压、血糖，而对高血脂结合适度运动与减肥计划，可大幅度减少未来心血管事件的发生。

（三）充血性心衰

与其他心血管疾病相比，慢性心衰的患病率，正在显著地上升。大约 500 万美国人患有慢性心衰，每年有 55 万新诊断的心衰个案的发病率，每 10 岁就增加 1 倍，而 80 岁以上的人心衰患病率几乎达到 10%。一部分原因是心衰代表着大多数其他心脏疾患的共同转归途径，也有部分原因是，心衰和急性心脏缺血疾病获得了更成功的治疗。这些成功的治疗使存活者的数量增加，尽管他们患有心衰或者有心衰的危险性。

在老年人群中的慢性心衰，也是一种高致死疾病，死亡率、患病率和相关经济费用均显著的增高。对 160 000 名新诊断的慢性心衰患者的医疗保险分析显示，其中位存活期仅为 2～4 年。90% 以上的慢性心衰死亡者，发生在 65 岁以上的成人。慢性心衰也是医疗保险受益者住院的首要原因，而这些患者住院本身对于以后的再入院、死亡和功能减退是一个主要的危险因素。

年龄相关的生物因素本身不太可能导致心衰，但当缺血性和高血压性疾病存在时，它们会增加症状发展的可能。患有缺血性的或高血压引起的左心室损害的老年个体，由于中心血管硬化的增加和内皮依赖的血管舒张的减少，从而导致血管负荷增加，加大了左心室功能不全、不良临床结果和对常规治疗干涉呈现更加复杂多变的反应的可能。此外，当合并有心脏疾病，特别是在急性心功能抑制的情况下，与年龄相关的交感应答性的减退，限制了老年人提高心率和心功能的能力。最后，在运动时左心室早期充盈的减少，和据之推定的左心室充盈压增加，可能使心衰症状恶化，特别是在伴有损害左心室充盈的疾病时，比如冠心病、快速性心律失常和体动脉高血压。

要评估有心衰症状的老年患者，应包括非侵入性检查，以确定收缩功能不全是否为主要问题。将近 40% 的老年心衰患者其收缩功能正常，应该去评估缺血、高血压、瓣膜病是否存在。对血管硬度增加，表现为急性充血症状的患者，用利尿药治疗特别有效，因为血容量微小变化可引起血压显著降低。对伴有收缩功能不全和窦性节律的患者，洋地黄可改善心衰症状。但是，由于年老伴随的容量分布和肌酐清除率的减少，维持剂量应该减少至 0.125mg/d。血管紧张素转化酶抑制剂是治疗收缩功能不全患者的基础，同样对老年人也有益处。研究证实，除血管紧张素转化酶抑制剂外，β 受体阻滞剂及醛固酮对有持续症状患者有益，同样对老年患者也有作用。除药物治疗外，新仪器也可以明显改善有持久心衰患者状况，对有心衰、QRS 波≥130ms 患者，使用心房同步的双心室起搏器可改善心功能、提高生活质量、减小住院率。对移植有并发症和禁忌证的老年患者，应用试验性长期左心室辅助装置治疗也许有特别益处，虽然这些干预治疗的费用可能令患者望而却步。

尽管慢性心衰患者中至少半数有收缩功能不全，但是在老年人群中，其射血分数正常或升高是很常见的，特别是妇女及那些有糖尿病、高血压的患者。尽管这些患者患有心衰的事实有时被质疑，但是患者的运动耐量、生活质量明显受限，神经体液的活性及慢性心衰标志物如利钠肽均增加，同样，死亡率、住院率和医疗费用相对于一般人都增加。一份关于一组射血分数正常而有急性肺水肿患者，没有缺血、肺和心瓣膜病，在症状消失后射血分数不变，同样支持这些综合征的存在。尽管病因学不明确，但是除舒张期充盈异常外，高血压几乎肯定存在，脉压随运动而增加，揭示了中心血管僵硬度增加。对这些患者的治疗策略，没有任何随机，对照试验。由于血管和左心室僵硬度的增加，即使血容量相对较小的变化也可导致左心室压的显著增加。尽管在急性情况下利尿药特别有用，但是当容量负荷消失后也许可伴有症状性低血压。谨慎控制血压也很重要。减小左心室厚度改善舒张期充盈这种干预方式理论上是有用的，但是临床随机试验还没有完成。

在护理、个体化治疗及监测计划中，不能过分强调个体患者作为参与者来治疗的策略。虽然，

同样是心衰的患者，但他们病情的复杂性，合并症、社会保障、教育、根深蒂固的习惯，及他们所接触医务人员的知识，对保健信息和方向的了解均不同。心衰患者中，对药物治疗和饮食控制的不依从性，常被认为是造成患者入院的主要因素。不依从性、就医不及时、社会保障不利是患者再入院的最常见因素，而这些因素可能是可以预防的。心衰患者的早期再入院的风险是可以预料的。简化医疗制度，对这些患者密切监测、加强教育，实施多学科合作的治疗方法，可以减少患者入院，提高患者生活质量。

（四）心律失常

室性和室上性的心律失常发生的频率随着年龄的增加而增加，可能是由于随着年龄的增加而使冲动形成和传导系统发生的改变，包括起搏和传导细胞的丧失和纤维化及二尖瓣环和主动脉的钙化，高血压，缺血性心脏病。老年人发生心律失常时经常伴随其他疾病，例如甲状腺功能亢进，贫血，低氧，电解质紊乱，感染等。随着年龄增加，心脏的被动和主动舒张期功能及收缩期储备减低，均可以增加老年人在发生心律失常时，出现血流动力学改变和(或)心肌缺血的机会。

因此要评估老年人症状性或无症状性心律失常时，要包括寻找伴随的疾病和其他可能的触发因素，例如胸疼，不寻常的疲乏，吸烟，咖啡，电解质紊乱，及药物，酒精等的影响。患者在正常活动中的动态心电图监测期间，最可能对心律失常的性质和严重性作出评价。介入性电生理学研究，不仅可以用来诊断心律失常，也可决定其机制，为预后获取信息，并确定是否适合不同的治疗方法。

房颤在老年人中常见。在人群的心血管健康研究中，调查 5 201 例 65 及其以上岁的男女，4.8%的女性和 6.2%的男性有房颤。在 5 个应用抗凝剂预防房颤患者卒中的随机试验中，登记的男性平均年龄是 69 岁，25%的超过 75 岁。在老年人中房颤的发生与年龄，心力衰竭，瓣膜病，卒中，糖尿病，高血压有关。老年人在发生房颤时由于心室率增加和心房，心室丧失同步的功能，更易出现血流动力学方面的改变，这是因为发生了与年龄相关的舒张功能的改变，因而更加依赖心房的收缩。由于随着年龄的增加，冠状动脉疾病发生的可能性增加，房颤的高发病率可能和心肌缺血也有关系。房颤也可能导致心房重塑，这增加了房颤持续的可能性，由于快速心率导致的心肌病及由于心律不规则导致的低心排血量。房颤患者发生栓塞的机会也会随着年龄的增加而增加。根据 Framingham 的研究表明，房颤患者发生栓塞的危险性，在 60～69 岁是 7.3%而在 80～89 岁时猛增到 30.8%。

房颤患者的治疗目的，包括防止血栓的发生，控制心率，尽可能的维持窦性心律。随机试验表明，抗凝能够预防大多数房颤患者发生栓塞，包括那些年龄超过 75 岁的患者。虽然有发生颅内出血的危险，但是在老年人抗凝的益处仍然大于阿司匹林的治疗。认真监测国际标准化比值非常重要，这是因为许多栓塞发生在国际标准化比例低于 2.0 的情况下，并且绝大多数颅内出血发生在国际标准化比值＞3.0 时。虽然阿司匹林预防栓塞的益处并不明显，阿司匹林可以用于对华法林有禁忌的老年人，包括那些不能监测国际标准化比值的患者。对于没有收缩功能障碍的患者，可以应用地尔硫䓬，维拉帕米或 β 受体阻滞药控制心率；对于有收缩功能障碍的患者，可以选择应用胺碘酮或洋地黄。应用的目标是使患者在休息时心率＜80/min，步行 6min 时不超过 110/min。如果患者不能耐受药物治疗或药物治疗无效，应该考虑应用房室结消融和置入起搏器，或进行房室结修复，目的是使房室传导减慢而非造成完全房室传导阻滞。

对于急性房颤伴有血流动力学障碍的患者，应该给予复律治疗，对于转复后，再发生房颤的可能很小的患者，也应给予复律治疗。复律治疗可以用电复律或药物治疗。一项随机对照试验，对急性房颤患者，在复律前经食管超声证实无心房血栓者，立即进行复律治疗组，与复律前给予数周的华法林治疗组比较；这项研究表明他们血栓栓塞的发生率，和窦性心律维持率相等，但是经食管组的出血的发生率低。两种方法都有其合理性，重要的是在心脏复律后，应给予华法林维持治疗最少 1 个月。

在最近有两项以老年人（平均年龄为 70 岁和 68 岁）为主的关于控制房颤的心率和维持窦性心律方面的研究。在阿巴美丁（AFFIRM）试验中，通过 5 年的观测，在节律控制组，维持窦性节律可

达到63%，而在心率控制组则只有35%。在第二项试验中，经随访发现，在节律控制组，有39%的患者维持窦性心律，在心率控制组中，10%的患者保持窦性心律。两项研究在死亡率方面无显著性差异，虽然在分组分析中表明，在节律控制组中，65岁以上的患者的死亡率较高。在第一项和第二项试验中，间断给予的抗凝治疗或低剂量的抗凝药，缺血性脑卒中和血栓事件，在节律控制组中没有显著性增高。在阿巴美丁（AFFIRM）试验中，节律控制组的住院率较高。因此，在老年房颤的患者，不伴明显的症状和血流动力学改变时，控制心率是合理的策略。不管是节律控制或是心率控制，都应当应用抗凝药。对于没有缺血性及器质性心脏病的患者，可以给予普罗帕酮治疗，对那些有心肌缺血的患者，可以应用索他洛尔。对于没有心力衰竭的患者，多非利特和其他抗心律失常药物合用，能够转复和维持窦性心律，并不增加死亡率。胺碘酮几乎用于各种患者，在随机试验中，它的预防房颤复发的作用，比索他洛尔和普罗帕酮要强。

由于认识到肺静脉旁的心房肌细胞快速消融导致房颤，因而出现了导管消融技术治疗房颤。这种方法可能改善药物治疗和单纯的心率治疗效果。

由窦房结功能障碍引起的心动过缓，半数患者需要安装起搏器。对于老年人应用程序起搏器，可能起到更好的作用，这是因为老年人更需要心房的收缩来增加心室的充盈和心室射血。在消除了混杂因素的影响后，发现双腔起搏较单腔起搏更能使生存期延长1～2年。在对窦房结功能障碍的患者，随机应用这两种方法的试验表明，两种方法对卒中的影响相同，但是，双腔起搏的患者中，新发和慢性房颤的危险明显降低，心衰患者的症状和体征明显减轻，生活质量明显提高。

老年人中，室性心律失常的发病的类型与年轻人的相似，即没有症状或没有明显的心脏病的临床证据的患者，要比伴有左心室功能障碍或心肌缺血的心律失常患者的危险度低。对陈旧性心肌梗死的老年和年轻人，β受体阻滞剂都可减少猝死的发生。危及生命的心律失常，常见于老年冠心病及左心室功能严重不全的患者。与年轻人同样，积极处理心跳骤停幸存和因心动过速而有低血压的老年人是有益的。由电生理测试选定的抗心律失常治疗和（或）应用自动置入型心律转复/除颤器（AICD），老年患者都是可以很好耐受，可以改善老年人的生存率。在MADIT-Ⅱ研究中，EF值<30%并且曾有过心梗的患者随机分为两组，AICD置入组与常规治疗组比较，AICD置入组的生存率明显提高。70岁以上患者的死亡率下降了30%以上。

（五）心脏瓣膜疾病

在老年人中，最常见的心脏瓣膜疾病是钙化性主动脉瓣狭窄。在这个年龄群中，临床上严重的主动脉瓣狭窄的发展可能非常迅速，由于钙化和瘢痕可突然加重。此外，动物实验证明，在老化的心脏，对射血阻力增加的室壁代偿性肥厚很少，这也有助于发展为心力衰竭。

有相当多的证据表明，在老年人中，钙化性主动脉瓣狭窄并不是瓣膜本身退化的过程，实际上它是一种与存在于造成冠状动脉粥样硬化性血管损害原因相似的，一种活跃的炎症性过程。这是由病理病灶含有低密度脂蛋白（LDL）、脂蛋白(a)、巨噬细胞和T淋巴细胞以及一种能产生一种骨桥蛋白的巨噬细胞，这种蛋白质能增强组织钙化。钙化性疾病的存在，也与传统的引起冠状动脉粥样硬化性的危险因素如吸烟、糖尿病、高血压和高脂血症有关。最后，在174例轻至中度钙化性主动脉狭窄患者的回顾性研究，在那些用他汀类药（HMG-CoA还原酶抑制药）治疗的患者，经过平均21个月的随访，跨瓣压差的峰值及均值增幅均较小，主动脉瓣面积减少的较轻。在评估有显著主动脉瓣狭窄的老年人受试者时，最有用的方法是用多普勒超声心动图，严重的主动脉瓣狭窄伴随主动脉瓣活动度减少、主动脉瓣口的面积减小和显著的跨瓣压差。同时可评估左心室肥厚和功能。对超声心动图诊断出的，有显著主动脉狭窄的无症状的老年患者，可以谨慎的随访，暂时不做手术，直到症状出现。然而，有一点是应该注意的，假如老年患者被其他疾病所限制，如关节炎—这可能会使他或她不能运动至症状的出现，尽管已有显著的需要外科手术的疾病存在。在无症状但有严重狭窄的患者，如果因为伴随疾病使症状很难评估，对于中到重度无症状的主动脉瓣狭窄的患者，在内科医生监护下的运动试验是安

全的，这种运动试验可确定哪些人将从手术中受益。至于在年轻患者中，在心排血量低时计算出的瓣口面积小，可能是由于瓣膜开放不完全所致，而不是严重的狭窄。在这些病例中，在给予多巴酚丁胺的情况下，计算瓣口面积会提供给我们一个对于瓣口面积更加精确的测定值。

老年人在做主动脉瓣手术之前应做冠状动脉造影，以评估是否需要心脏旁路移植手术。主动脉瓣置换术常常能使老年患者的症状和左心功能显著地改善，获得期望的生存率。主动脉瓣置换术的手术死亡率的预测指标包括，低射血分数、充血性心力衰竭、房颤、联合手术和急症过程，这些警示表明，无症状主动脉狭窄的主动脉瓣置换术，不应该仅仅因为患者是老年人而拖延。在老年人中，经皮主动脉瓣瓣膜成形术的预后较差，包括早期的再狭窄，主动脉瓣的反流，卒中、死亡率高和心衰。经皮主动脉瓣瓣膜成形术仅仅可用在非常差的患者中，作为缓解症状和作为瓣膜置换术的过渡，或者为了减少急诊非心脏外科手术患者的风险时应有应用。

慢性主动脉瓣反流可能继发于老年人的主动脉根部的扩张。症状包括心绞痛，甚至在无明显冠状动脉疾病、充血性心力衰竭的患者。重要的是识别这些症状，因为该病的症状可能直到患者的左心室功能出现明显障碍时才会表现出来，因此，左心室一旦开始出现功能障碍，就应迅速进行手术，而不是等到患者危急症状的出现。在左心室功能正常的患者，应用血管舒张药可能是有益的。在一项随机实验中表明，硝苯地平能够减小左心室的容积和重量，增加射血分数，延缓收缩期功能障碍发生。没有或仅有轻微症状，轻到中度的心室功能障碍，左心室功能障碍的时间短的患者，手术治疗能达到的最佳效果。

老年人二尖瓣狭窄最常见的病因为风湿性疾病，有时候直到老年才出现症状。对老年二尖瓣狭窄的患者的诊断可能比较困难，因为，瓣膜的钙化会减弱第一心音和开瓣音的强度，由于心排血量的减少还会导致舒张期隆隆样杂音减弱。多普勒超声诊断明显的疾病是非常有用的。如果症状较为严重或发生肺动脉高压，应该考虑进行手术治疗，或进行球囊二尖瓣成形术。房颤常引发老年患者的心脏功能恶化，因为二尖瓣狭窄时，在二尖瓣狭窄时充盈对心房收缩的依赖增强。与开胸手术进行二尖瓣分离术相比，二尖瓣瓣膜成形术更适合于这样一些患者：钙化较为轻微，瓣膜弹性好，瓣膜下病变轻微及仅有轻度的二尖瓣反流；对有症状的老年二尖瓣狭窄患者，也应考虑这种手术。

老年人的二尖瓣关闭不全，常常与缺血性心脏疾病和二尖瓣黏液样变性有关。与主动脉瓣关闭不全相仿，二尖瓣反流的症状可能到左心室的功能出现明显障碍时才被认识。因此，治疗应该在左心室功能障碍出现时即进行，而不是等到症状出现时。应记住，二尖瓣反流明显的患者，心脏负荷的降低可以增加射血分数。因此，射血分数<60%即应视为异常，而且术后的预后常较差。血管舒张药疗法可以改善心室扩张和心室收缩功能受损患者的症状。对患二尖瓣反流的老年患者，二尖瓣修补术的手术死亡率较低和预后较好；患者若没有房颤，则可以不再服用抗凝药物并获得一个非常理想的长期预后。因此，可能的情况下，应该推荐使用二尖瓣修补术而不是置换术。如果不适合做二尖瓣修补，则应注重对腱索的功能加以保护。

对进行瓣膜置换术的老年患者，使用机械瓣膜者，术后终生服用抗凝药而导致出血的危险，与使用生物瓣膜退化的危险基本相当。做出选择时还应考虑的其他因素：抗凝药物的选择，房颤的情况，年龄以及瓣膜的位置等。在对一系列接受主动脉瓣或二尖瓣机械瓣置换术的老年患者的研究中发现，10年之后，约76%的患者没有由抗凝所引起的出血。在二尖瓣位置置换的生物瓣膜较之在主动脉瓣位置的生物瓣膜更易损坏。大规模的对置换猪的生物瓣膜的老年患者的调查表明，在10年时，主动脉生物瓣膜有98%仍有效，而二尖瓣生物瓣膜仅有79%仍有效，且远期的预后较好，无重大发病。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 97 章　女性和冠状动脉疾病

Pamela Charney

（许　迪　译　孙静平　校）

一、预防：性别差异性问题 / 2158
(一)吸烟 / 2158
(二)糖尿病 / 2160
(三)高血压 / 2162
(四)脂质 / 2162
(五)肥胖 / 2162
(六)体力活动和锻炼 / 2164
(七)绝经和激素替代治疗 / 2164
(八)社会心理危险因素 / 2165
(九)种族，女性和冠状动脉疾病 / 2166
二、女性冠状动脉疾病的诊断 / 2166
三、女性冠状动脉疾病的临床治疗 / 2167
(一)无症状的女性 / 2167
(二)心绞痛 / 2168
(三)急性冠状动脉缺血包括急性心肌梗死 / 2169
(四)冠状动脉疾病的介入治疗 / 2170
(五)猝死 / 2171
(六)心律失常 / 2172
四、总结 / 2172

当心血管病的死亡率在美国男性中逐年下降时，在女性中却上升(图 97-1)。女性冠状动脉疾病的重要性尚未引起公众和内科医生的足够重视。尽管有证据显示心脏病是女性死亡首位原因，在对 1 000 多名美国女性的电话调查中，仅有 33%的人认为如此(图 97-2)。

在临床上，性别和年龄的之间相互影响是很重要的。中年女性冠状动脉疾病的死亡率比中年男性低。全世界的中年人群中，男女冠状动脉疾病死亡比率衡定在 2.5～4.5。尽管各国之间的差别表明"性别并不是冠心病的决定因素"，但是在中年男性中导致过高的冠状动脉疾病死亡率的病因尚未确定。随着年龄的增大，男女之间死亡率的差别也会减少。由于重视对中年男性的冠状动脉疾病的鉴定和对危险因素的处理，冠状动脉疾病的死亡率随之下降。为要影响女性的冠状动脉疾病的死亡率，内科医生和患者应对这些问题给予越来越多的关注。

一、预防：性别差异性问题

(一)吸烟

吸烟是男性和女性冠状动脉疾病的最重要的单个因素。烟草的吸入可以通过自己吸烟主动吸入或别人吸烟时被动吸入。流行病学调查显示，吸烟的量和持续时间与冠状动脉疾病事件的高发生率呈剂量相关形式。白人女性吸烟者多于西班牙裔和黑人女性。吸烟与较年轻即发生第一次心肌梗死(见第 43 章)和绝经有关。由于中年女性发生有症状的冠状动脉疾病较中年男性少，因而女性在吸烟相关的心肌梗死和猝死方面的危险性较男性更大。有关女性糖尿病吸烟者与冠状动脉疾病有剂量-反应的相关性，将在糖尿病章节中讨论。

在过去的几十年中，美国女性吸烟人数的下降没有男性显著(图 97-3)。吸烟在女性中盛行，反映女性新吸烟的人数较多和戒烟的难度也较

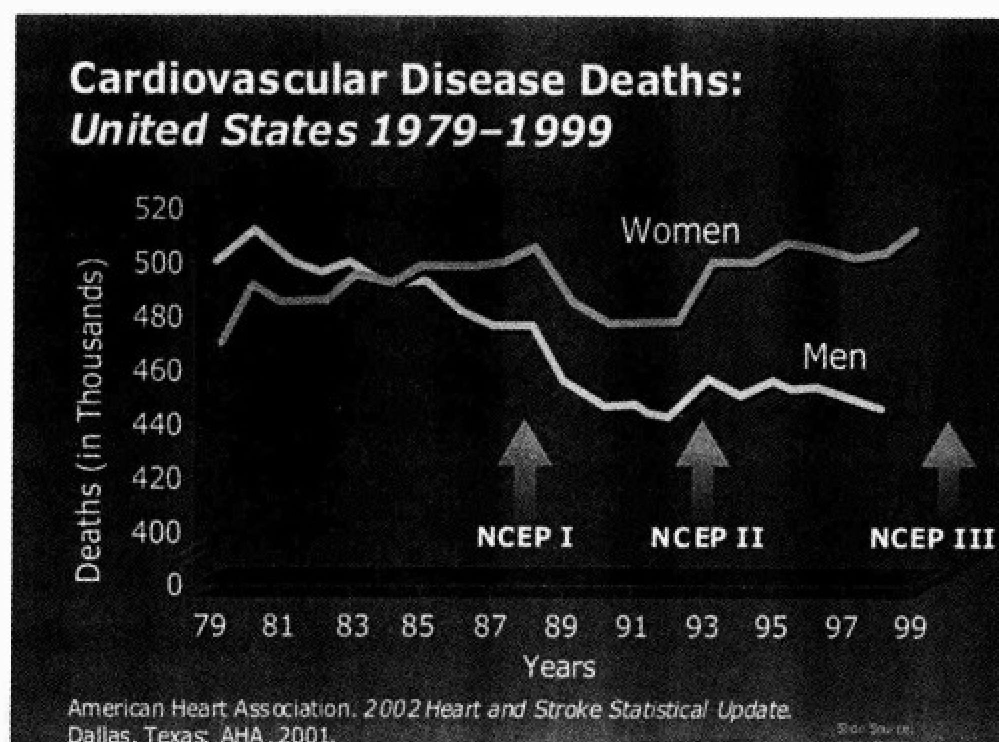


图 97-1　上图比较了前 20 年女性和男性冠心病的发生率，标记处为胆固醇指南发布时

源于：the American Heart Association. 2002 Heart and Stroke Statistical，数据由 http://www.lipidsonline.org 更新

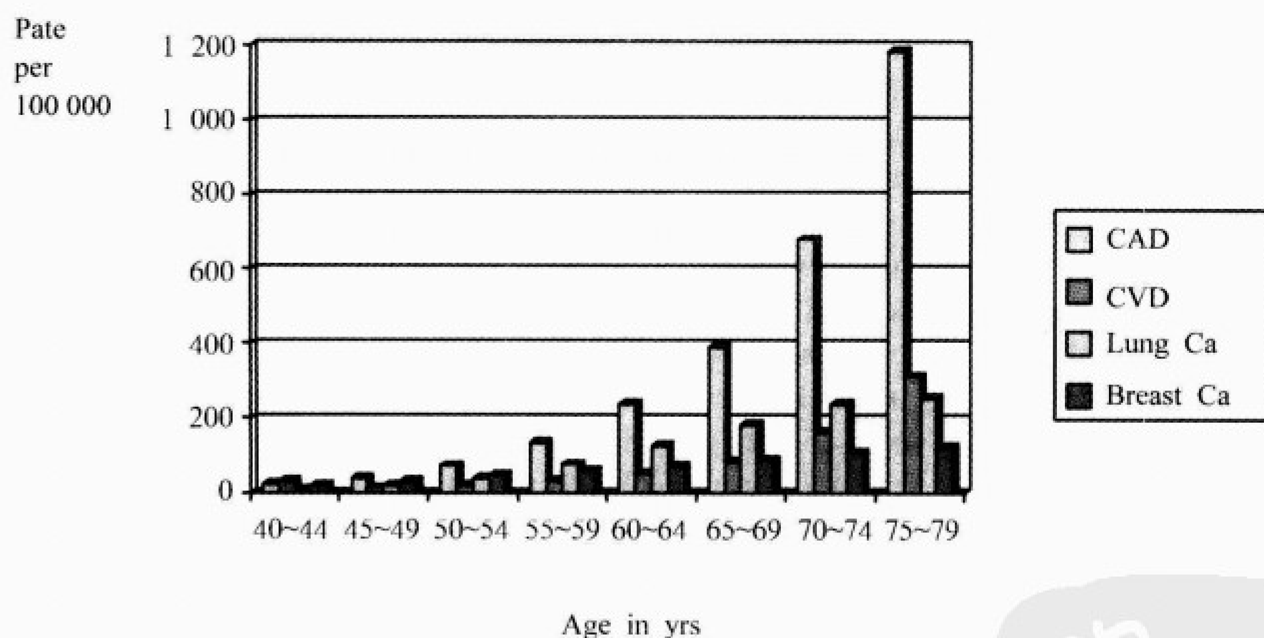


图 97-2　1997 年美国特定年龄女性冠心病、脑血管疾病、肺癌和乳腺癌的死亡率

源于：Wingo PA，Calle EE，McTiernan A. J Women's Health Gender Based Med，2000，9(9)：999－1006

大。据报道，女性吸烟比男性更有助于缓解精神压力。

女性吸烟者，无论吸烟时间的长短，戒烟都更为困难。然而，戒烟成功的女性和男性一样，可以显著地降低冠心病事件的发生率。黑人吸烟者无论时间的长短，其戒烟率也很低。

戒烟导致体重增加是女性企图戒烟时所关注的问题。戒烟使得体重平均增加 3.18～4.54kg（7～10 磅），不到 10% 的人可超过 9.07kg（20 磅）。体重增加更趋向于在女性、黑人和每天吸烟

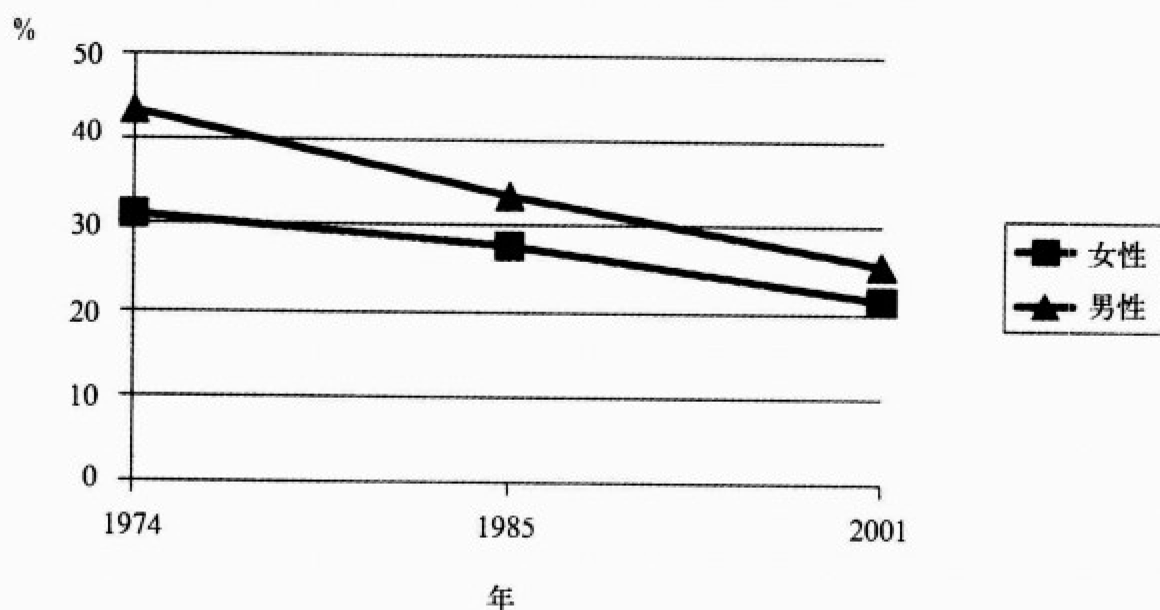


图 97-3 美国男性和女性吸烟的流行情况

数据来源于：Thorndike AN, Rigotti NA, Stafford RS, *et al*. National patterns in the treatment of smokers by physicians. JAMA, 1998, 279(8): 604-608 和 U. S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention, Office of Smoking and Health. MMWR, 2001, 52: 303-307

超过 25 支的人群。据报道，女性吸烟者不愿意经历因戒烟导致的任何体重增加。然而，试图减肥的吸烟者仍想戒烟。

为了避免戒烟带来的体重增加，推荐一些干预的方式，比如，锻炼、仔细的选择食物、合适的药物治疗等，都能收到较好的预期效果。增加体力活动有助于成功的戒烟，即使不缓和体重的增加，也能增加能量的消耗。嗜好甜食者，应吃低糖的甜点心，可以限制热量的摄入。

可用的药物治疗有多种。尼古丁替代治疗比单独的戒烟组可获双倍功效。贴片有较高的坚持率，并能提供比口香糖、喷雾剂、糖锭更稳定的浓度。用短效尼古丁替代产物的贴片可使血尼古丁水平很快提高，是安全的，并能提高成功率。已发现，丁胺苯丙酮可有效的提高戒烟率，对白人和黑人均有效，据报道，应用时能有效的减少体重的增加。尽管丁氨苯丙酮是一种抗抑郁药，但对于没有抑郁症的吸烟者也相当有效。丁氨苯丙酮对于有癫痫史的患者（因为它降低癫痫病的阈值），头部创伤，重度的酒精摄入者是禁忌的。丁氨苯丙酮可加重食欲减退，易饥饿的症状，因此，如曾经有过这些症状或最近用过单胺氧化酶抑制药的患者应避免使用。据观察黑人比白人更难戒烟。黑人吸烟生理上的成瘾性以前被低估了，导致了尼古丁成瘾的治疗不足。在消耗同样量烟草的白人和黑人中，黑人的尼古丁血浓度高于白人。

许多调查发现，内科医生对于戒烟有强有力的影响作用，即使医生稍作努力。不幸的是，许多用于帮助有冠状动脉疾病的吸烟者的计划还没有专门针对女性的。通过增加活动来减少体重和强调社会支持的计划对于女性也许更为有效，这需要更进一步的研究。同时，内科医生简单的建议比没有建议要好得多，当内科医生劝导的语气更加强烈，作用也会更大。

（二）糖尿病

糖尿病患者的冠状动脉疾病死亡率高于没有糖尿病的患者（见第 86 章）。在过去的几十年中，冠心病在糖尿病女性中的死亡率已经上升了 23%，而在非糖尿病女性中则下降了 27%。糖尿病男性的死亡率下降了 13%，非糖尿病男性患者下降了 36%（图 97-4）。糖尿病女性与糖尿病男性有着类似的冠状动脉发病率，因此，女性已经无优势可言了。与男性糖尿病患者相比，女性糖尿病患者，心肌梗死后的院内死亡率和充血性心力衰竭的发病率均较高。

据 WHO 的 MONICA 计划（世界卫生组织

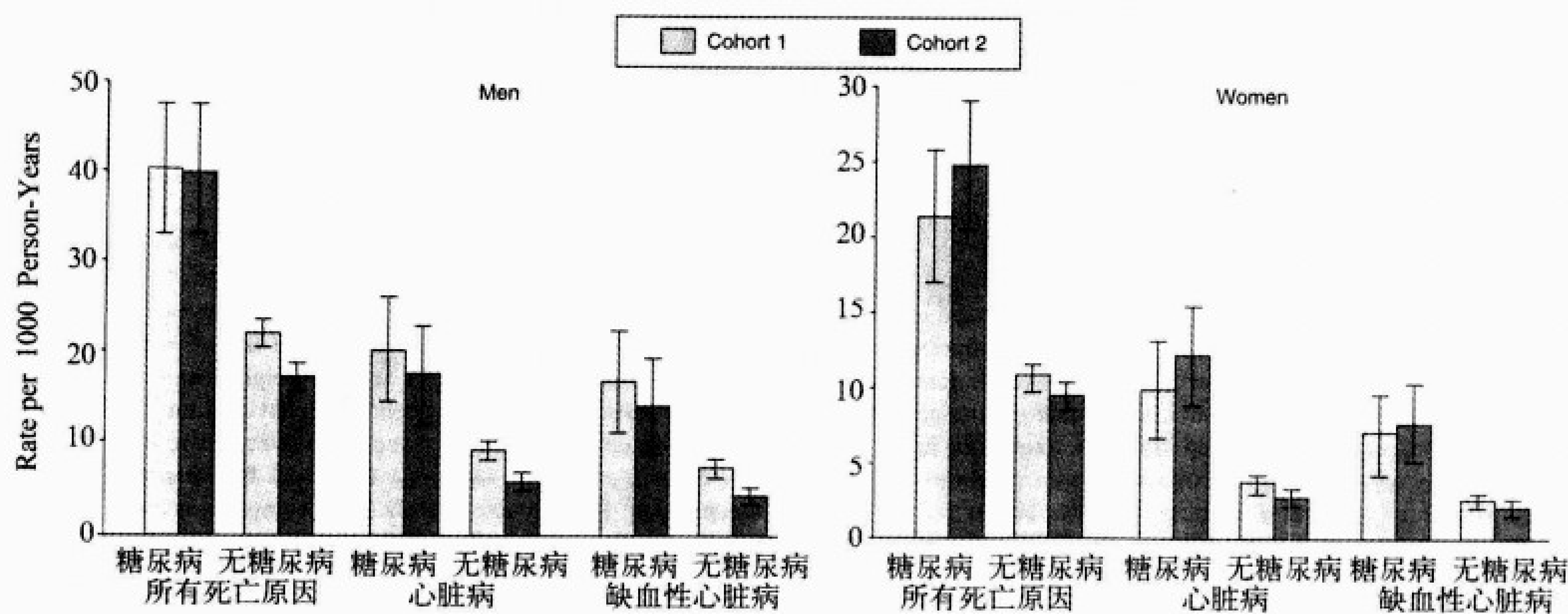


图 97-4　糖尿病与非糖尿病女性和男性死亡率变化的比较

第一组 1971－1975 年确诊，于 1982－1984 年随访，第二组 1982－1984 年确诊，于 1992－1993 年随访。源于：Gu K，Cowie C，Harris M. Diabetes and decline in heart disease mortality in U. S. adults. JAMA，1999，281(14)：1291－1297

多国心血管疾病危险因子和趋势的监测）的亚组分析显示，在芬兰第一次心肌梗死住院后 1 年死亡率，男性糖尿病为 44.2%，非糖尿病男性为 32.6%，糖尿病女性为 36.9%，非糖尿病女性为 20.2%。从全国登记的心肌梗死Ⅱ的数据回顾，女性心肌梗死后死亡率的增加与高血压和高脂血症有关，与血糖控制无关。是否这些调查反映了危险因子和病史在性别上的差异，或者是糖尿病女性对冠状动脉疾病预防不够，有待进一步研究。

在合并高血压的糖尿病女性和男性患者中，冠心病的发病率特别高。土著美国人、墨西哥美国人、黑人较美国白人糖尿病和高血压的发病率高。尽管随着年龄的增加，女性高血压的发病率增高，但糖尿病在女性和男性中，有相似的发病率。

女性糖尿病的危险因素包括，肥胖和有妊娠期糖尿病的女性（与妊娠期葡萄糖耐量正常的女性比较）。超重与胰岛素抵抗及葡萄糖耐量异常有较大的关系。中等量的体力活动（比如每周跑 3h）和避免体重增加均可降低发生糖尿病的危险。

脂质紊乱在糖尿病患者中很常见。2 型糖尿病女性的高密度脂蛋白胆固醇明显低于年龄相匹配的非糖尿病女性。同时存在其他的脂质紊乱，如三酰甘油三酯增高。应用 HMG-CoA 还原酶抑制药治疗的糖尿病患者的亚组分析证明，可改善脂蛋白的类型及降低冠状动脉疾病事件，一些包括更多糖尿病女性的研究正在进行中。

胰岛素抵抗以循环胰岛素水平升高为特征并且与葡萄糖耐量异常，游离脂肪酸水平升高，向心性肥胖，高血压相关。一个临床实例是多囊卵巢综合征，其雄激素增多，HDL 降低，三酰甘油升高，冠状动脉疾病的发生率较高 。遗传图谱显示多囊卵巢综合征和胰岛素产生的遗传变异有关。有多囊卵巢综合征的女性，用二甲双胍治疗，有助于降低收缩压和高胰岛素血症，缓解闭经的症状。

在全美胆固醇教育计划专家组对检测、评价和治疗高胆固醇血症的第三次报告中，代谢综合征被定义为一组包括肥胖，葡萄糖耐量异常，高血压，脂质紊乱的综合征。在所评估的超过 20 岁的美国人中 22%～24%的人存在代谢综合征，其发生率随着年龄的增加还会增高。

护理健康研究的 20 年随访中，已经证实烟草的剂量相关危害性对糖尿病女性的影响。正在吸烟的糖尿病者，每天吸烟 15 支以上者，发生冠状动脉事件的相对危险性为 2.68；每天吸烟不到 15 支的人为 1.66，既往吸烟的糖尿病患者为 1.21，

以上所有数据与不吸烟者进行比较均有显著性差异($P<0.001$)。戒烟10年后的糖尿病女性发生冠状动脉事件的相对危险性与不吸烟的糖尿病女性相似。

总之,应该关注有冠状动脉事件发生高危险性的糖尿病女性患者。对吸烟、脂蛋白异常、高血压的患者进行强有力的治疗是有益的。有规律的锻炼也有助于葡萄糖的控制和改善胰岛素抵抗。有一些证据表明,控制血糖可减少血管疾病的发生。

(三)高血压

高血压的发病率随着年龄的增长而升高。由于女性的预期平均寿命较男性长,故有更多的老年女性高血压患者。在各个年龄组,黑人妇女和男性高血压的发病率是相对应白种人的2倍。通常,女性高血压比男性可能更容易控制。

通过对群体收缩压和舒张压的治疗研究,可以预测冠状动脉事件。Framingham数据显示收缩压超过180mmHg(24.0kPa),年龄超过65岁的女性,每年冠心病(心绞痛,冠状动脉功能不全,心肌梗死,以及这些疾病引起的死亡)的发病率超过30%,而同龄男性约为50%。其他流行病研究显示,舒张压较高预示临床冠心病发病率较高。

虽然,实验证实降压治疗可降低第一次心肌梗死和猝死的发病率;但控制血压降低卒中的发生率更显著。女性心肌梗死预防的分析仅限于小样本的第一次心肌梗死的中年女性,且该年龄组的研究主要是早期的药物治疗。一旦有了老年人的临床研究,治疗高血压有利于防止冠心病事件获得更多的承认。正如Kannel所述,冠状动脉疾病是高血压最常见和最致命的后遗症,相当于所有其他心血管病变发病率的总和。

针对性别特异性,用噻嗪类利尿药和血管紧张素转换酶抑制药治疗高血压是可行的。和男性一样,噻嗪类利尿药是治疗女性高血压的首选,它对骨骼健康也有利。流行病调查证实用噻嗪类利尿药可减少1/3的髋骨骨折。在随机双盲对照试验中,噻嗪类利尿药有助于保护髋部和脊柱部无机物的密度。血管紧张素转换酶抑制剂在育龄期女性应当谨慎的使用,因为血管紧张素转换酶抑制剂存在潜在的致畸性,尤其是在妊娠期的第4～6个月内。因此,育龄期女性应当知道这种治疗对胎儿的危险性。咳嗽是第一代血管紧张素转换酶抑制药常见的副作用,女性比男性更常见。用血管紧张素受体阻滞药(ARBs)可作为替代治疗,没有这种副作用。

(四)脂质

脂蛋白有重要的性别差异。总胆固醇的峰值在女性是55～64岁,男性是50岁。通常女性的HDL比男性高,随着年龄的增加,HDL的水平基本保持不变。许多专家认为,对于女性而言,HDL比其他脂蛋白成分具有更大的预测性,低HDL与冠状动脉事件具有最强的相关性。随着年龄的增加,无论男性和女性,低密度脂蛋白(LDL)都会增加,特别是在男性,其对冠状动脉事件具有预测性。三酰甘油水平在女性可能很重要,但在男性尚未显示其独立的重要性。

药物治疗高脂血症的二级预防可以降低冠状动脉事件的发生率,对女性和男性一样有效。然而,心肌梗死后,这类的处方药用的不够,治疗目的没有达到。女性高脂血症的一级预防试验,尚缺乏足够的证据。随着包括老的以及新的药物的应用,比如,HMG-CoA还原酶抑制药(同时降低LDL和升高HDL),已经显现出对于一级预防的明显有利作用。

最新的胆固醇治疗指南,将糖尿病女性列为脂质代谢紊乱积极治疗的一级预防对象。尽管对心血管危险度低的女性,进行积极治疗的效价比,还存在一定的争议。

高脂血症的治疗在第43章已有详细地讨论。在一个短期研究中,分别比较HMG-CoA还原酶抑制药与激素替代疗法。尽管这两种药物都能提高HDL,HMG-CoA还原酶抑制药比激素替代疗法在改善LDL方面更为有效。三酰甘油水平随着激素替代疗法而增加,随着HMG-CoA还原酶抑制药应用而降低。本章将讨论有关激素替代疗法的危险性和潜在的有利作用。

(五)肥胖

从图解(图97-5A、B)中比较1990年和2000年的肥胖的流行率可以看出肥胖率正稳步增加。超过50%的黑人女性、墨西哥裔美国女性和30%的白人女性肥胖。在最近的第三次全国健康与营养调查研究中,黑人、墨西哥裔美国人女性的体重指数(BMI)比白人女性高(黑人妇女BMI平均为

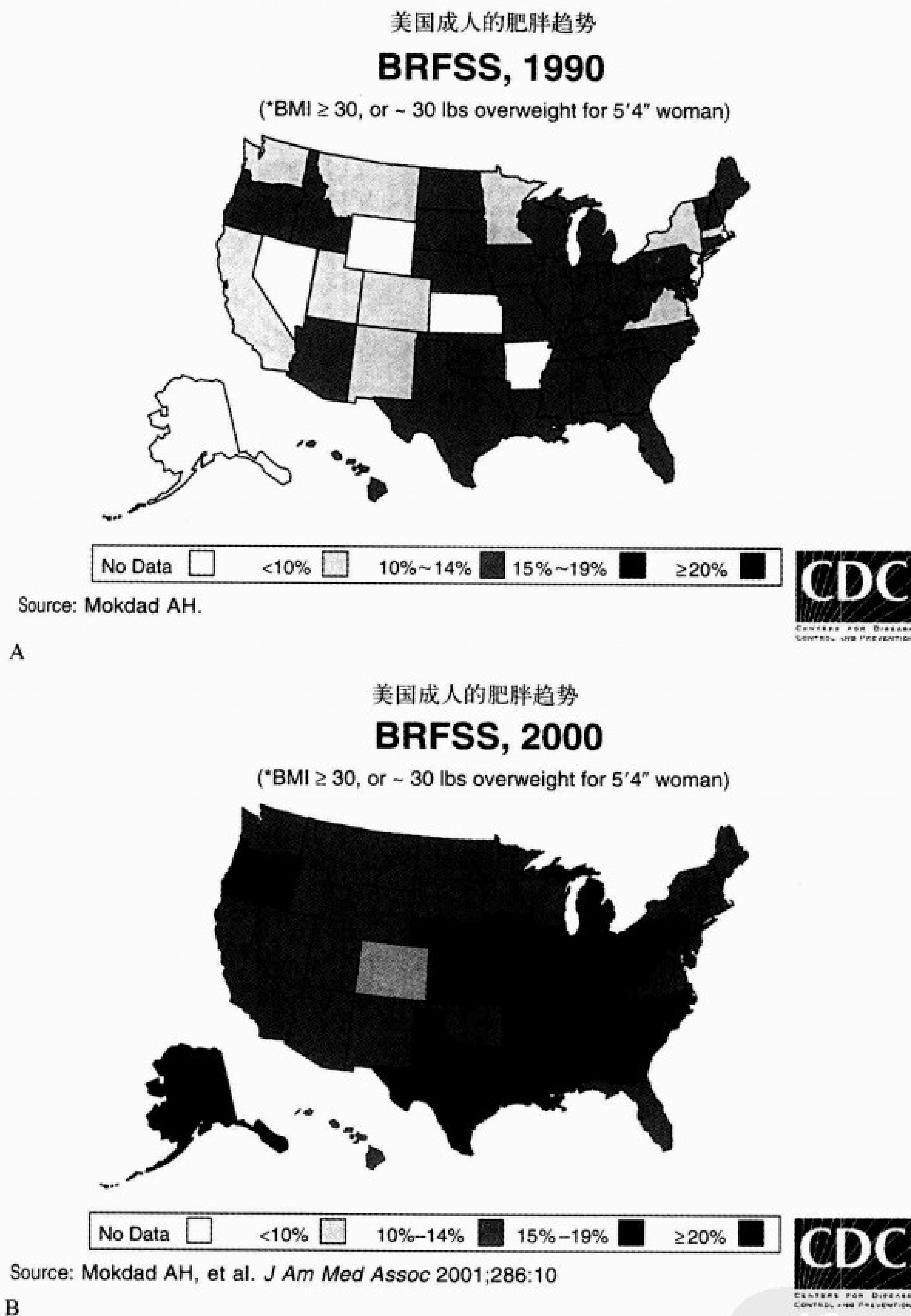


图 97-5　A和B为1990年和2000年美国人肥胖的流行情况图

源于：the Centers for Disease Control，2001

29.2kg/m²，墨西哥裔美国女性28.6kg/m²，白种女性26.3kg/m²）。和糖化血红蛋白一样，BMI也存在种族的差异，从儿童时期开始，黑人、墨西哥裔美国女童就没有白种女童体型好。

肥胖与多种心脏危险因素（包括胰岛素抵抗，糖尿病，高血压，高脂血症）相关，并与冠状动脉事件的发生率独立相关。体型也能预测冠状动脉事件的发生。像"苹果"形体型的女性，即向心性肥胖或腹围比较大的，比"梨"形体型的女性，即臀部比较大的更容易发生冠状动脉事件。不论体重指数如何，腰围的增加即增加健康的危险性。

增加体力活动或适当的减肥可以降低冠状动

脉事件的危险性。当有体力活动的时候，行为活动干预减肥是最有效的减肥方法。一个创新性的试验在40个肥胖女性（平均体重为89.2kg，BMI 32.9kg/m²）中，比较在指导下，每天摄入1 200卡（5 020kJ）的低脂饮食的16周的计划，和每天增强体力活动或另参加有氧训练班。随访1年后，所有的参与者都减肥了。那些增强日常生活活动的女性一年后都能成功地持续减肥。一个肥胖双胞胎的研究揭示缺少体力活动与肥胖有关。现在研制了许多减肥药物，但大多数减肥药被证明是有害的。

（六）体力活动和锻炼

一般来说，女性的心脏比较小，故通过增加心率增加心排血量。与之相比，男性是通过增加心搏量增加心排血量。因此，女性对锻炼的生理反应包括工作能力和氧吸收率较低。

对女性和体力活动的研究实际上很有限，因为历史上收集的数据，不包括家务劳动和儿童保育。这些报道实际上低估了女性每天消耗的能量。在全国的调查中，据报道多达70%的成年女性为每天习惯于久坐的生活方式，在黑人和西班牙裔妇女、受教育程度低，低收入的人群中比例更高。尤其对于女性，鼓励在每天的日常生活中增加体力活动比说服她们开始锻炼计划更重要。

作为二级预防，体力活动亦相当重要。心肌梗死后，女性和男性均可从心脏康复中受益。目前，女性比男性更少涉及心脏康复项目。

（七）绝经和激素替代治疗

绝经为女性患冠心病危险因素的重要性仍然是被肯定的。妇科手术后，绝经较早的女性，由于雌激素较少，被认为患冠心病及骨质疏松的危险性较大。然而，护理健康研究1999年的分析报告认为，只有吸烟并且较早绝经的女性，患冠心病的危险性较高。

在美国，许多绝经后的女性采用激素替代治疗，2000年，这些药物成为医生处方量位居第二的药。尽管人群调查提示激素替代治疗降低了冠心病的危险性；但据报道，使用激素的女性很少吸烟，锻炼较多，有医疗保险，并且较健康和富有。前瞻性随机临床试验结果显示绝经后雌激素和黄体酮并用，可增加冠心病的危险性。在没有子宫的女性，应用单独雌激素的预防价值的评价正在进行。单独雌激素在有子宫的女性通常被禁忌，因为这会增加子宫内膜癌的危险性。妇女健康开端（WHI）和心脏及雌激素/黄体酮替代治疗研究（HERS）对我们关于激素替代疗法对心血管疾病的作用的理解至关重要。

WHI是用于资助研究老龄化最大的项目，该项目中，妇女的入选年龄从50～79岁。此项全国的随机调查试验共有四条分支：激素替代治疗组（有子宫的女性用雌激素和黄体酮，子宫切除的女性单独用雌激素）；低脂饮食与安慰剂组；钙和维生素D与安慰剂组；对照组。

2002年，安全监测会议提前停止了雌激素和黄体酮替代组，因为，根据5.2年的随访，总的健康危险性大于获益。每1 000例女性治疗10年，绝对增加的危险性是7例冠心病事件，8例卒中，8例肺栓塞，8例浸润性乳腺癌。在对照组，每1 000例女性治疗10年，仅有6例结肠癌，5例髋关节骨折。第1年的冠状动脉疾病事件的危险性增加（图97-6），发生肺栓塞的危险性也增加。

HERS是激素替代治疗的二级预防的临床试验，结果并未证实对心血管疾病有益。绝经后女性仍有患冠状动脉疾病（心肌梗死，冠状动脉旁路

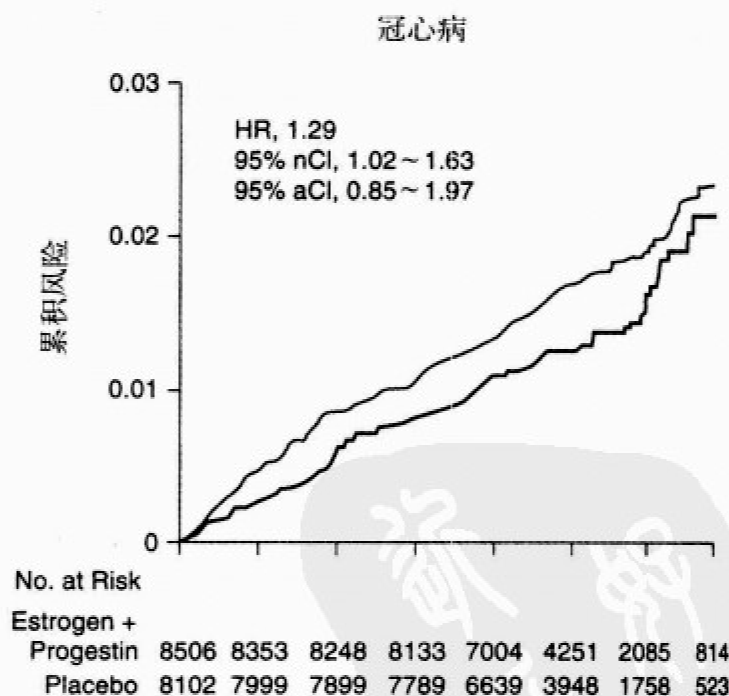


图97-6 激素替代治疗最初几年对冠心病事件的影响

源于：Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA, 2002, 288: 321-333

移植术，超过 50％的冠状动脉闭塞采用经皮冠状动脉成形术（PTCA）治疗，或血管造影术显示超过一支主要的冠状动脉闭塞）的证据。并不能减少总的冠心病事件，在接受激素治疗组，发生静脉血栓事件者更多。因此，有急性冠状动脉缺血的患者应避免激素替代治疗。值得注意的是，在 HERS 中，对已知有心脏疾病的妇女缺少二级预防的报道（图 97-7）。

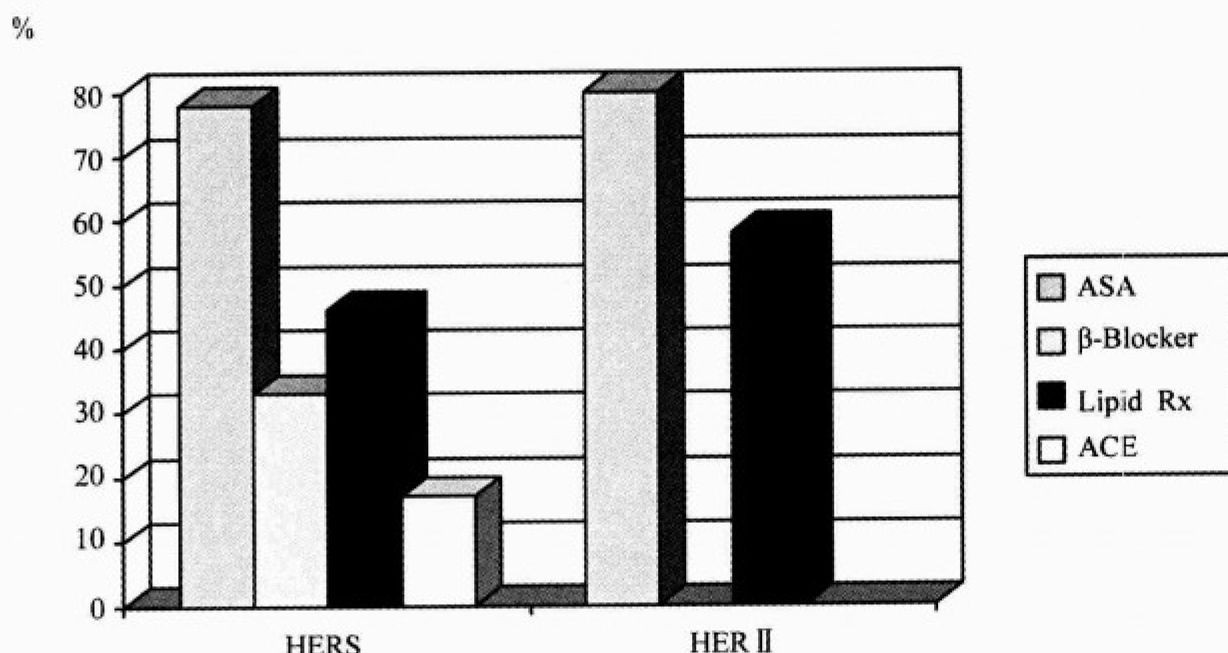


图 97-7 柱状图显示 HERS 入选对象中药物应用的情况

源于：Grady D, Herrington D, Bittner V, *et al*. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-Up (HERS II). JAMA, 2002, 288: 49 - 57

全国指南已经反映了 WHI 和 HERS 的结果，强调在女性中预防心脏疾病的其他方法。在绝经的女性咨询时，应当侧重注意心血管疾病预防方面。激素治疗主要被用于控制严重的血管舒缩症状。

（八）社会心理危险因素

社会经济和心理因素对冠心病的发病率和后果都有影响（见第 91 章）。在社会经济状况（社会经济状况）较低的人群中，冠状动脉疾病的发病率和死亡率较高。社会经济状况的标志包括：正式教育的年数，拥有一辆汽车，绝对或相对固定的收入和父母的地位。最近还包括种族作为独立的因素。

从英国的几份研究中可以看出，社会经济状况较低的女性和男性与同一地区社会经济状况较高的人相比，患症状性冠心病的危险性有所增加。社会经济状况较低的人群常常吸烟的比例较大，心肌梗死后院内死亡率较高。在不同的社会经济阶层中，冠状动脉事件发生率的差别，女性比男性更为明显。

抑郁症，在女性中发病率为男性的 2 倍，影响冠心病的转归。巴尔的摩下游区域前瞻性流行病调查研究的数据显示，无论是女性还是男性，有心情烦躁史或（和）抑郁发作的人，发生心肌梗死的危险性增加。根据 13 年的随访，对于以下问题"在你一生中，曾经有两周或更多的时间你觉得伤心、郁闷或对你曾经关心，喜欢的事情失去兴趣吗？"的回答是肯定者；在独立于其他影响冠状动脉危险因素的情况下，自我报告有心肌梗死的人群中，是否定答案者的 2.07 倍。心肌梗死后 5～15 天内被诊断出抑郁症，对其 6 个月内的死亡率有明显的预测性。尽管同意参与这些观察研究的女性比男性少，但抑郁症在女性中比男性更为普遍。早在 1991 年，就已经提出，女性心肌梗死后抑郁发生率较高是否与在预后方面的性别差异相关？答案仍不清楚。尽管对心肌梗死后诊断出抑郁症的女性患者，进行适当的药物干预试验尚未被报道，但在临床上，对有心脏病的患者进行选择

性5-羟色胺再摄取抑制药的治疗是安全的。

(九)种族,女性和冠状动脉疾病

黑人妇女冠心病的死亡率与传统的冠心病危险因子、及种族和社会经济问题有关。从1986年的全国死亡率反馈调查和1985年的全国健康采访调查和美国联邦人口普查的综合分析可以看出,年轻的黑人妇女(年龄<55)冠心病的死亡率(猝死和非猝死)比年轻的白人高2倍。在这项研究中,年轻的黑人妇女冠心病的死亡率超过了同龄的男性和女性白人。重要的是,家庭收入、教育水平、职业地位比传统的冠状动脉危险因素具有更为显著的差别。在HERS对雌激素/黄体酮的大型的二级预防试验中,根据6年的随访,黑人妇女患冠状动脉事件的危险性是增加的[相对危险系数(RH)为2.05,可信区间(CI)为1.52~2.77,$P<0.001$]。

随着精细的方法学的应用,墨西哥裔美国女性冠心病的死亡率比非西班牙裔白种美国女性高或相等。这个观察结果与墨西哥裔美国女性比白人女性在吸烟不太频繁的情况下,肥胖、高血压、糖尿病的发病率较高是一致的。墨西哥裔美国人中,患代谢综合征者(32%)比美国白人和黑人多的多。对其他西班牙裔人群尚未进行广泛的研究。

种族在生理上的差异开始受到重视。在1998年曾详细说明,黑人和白人健康受试者间心电图结果的差异。烟草代谢在不同的种族中有差异,如与白人和西班牙裔的吸烟者相比,黑人吸烟者的可替宁清除率较低,血清中可替宁的水平较高。

二、女性冠状动脉疾病的诊断

因为在临床上,冠心病通常通过详细的病史而诊断,所以主观上的偏差可影响对冠心病危险性的理解。在一个研究中,一位女演员在同样一个剧本中,两次扮演同一个妇女,但穿着的服装和表情不同。内科医生通过观看女演员描述胸痛的录像进行预测,其结果是:通过"夸大的情感表现"描述的胸痛被诊断为冠心病的概率少于"有条理描述"的胸痛。最近,内科医生被要求观看一部录像,录像中,各个演员的病情基本相同但性别和种族不同(黑人,白人,男性,女性)。黑人妇女最少被考虑行心导管检查。如果没有考虑到冠心病的诊断,就不可能有进一步的评价和治疗。心绞痛和急性冠状动脉综合征的典型病史已在第12章,并将于下列适当的章节讨论。

一旦考虑诊断为冠心病,应进一步评价以确定诊断和其严重性。非侵入性负荷试验有助于评价疾病的控制,和决定具有冠心病中等危险度的患者,而能从进一步的干预治疗中受益。在第16章中有更广泛的讨论,本章将简要地讨论在非侵入性试验中潜在的性别差异。不幸的是,每一种应用的非侵入性技术在女性中都有其局限性。

运动负荷试验是最早用于评价冠心病危险性的非侵入性方法。然而,如果一个完整的运动负荷试验表明ST段改变,且压低超过1mm,尤其是年轻女性(ST段压低普遍较少),提示有明显的冠心病。相对而言,极量的运动负荷试验阴性常常是很有帮助的,它可降低不必要的心导管检查。性别特异的标准适用于通常仅有较小ST段改变的女性。下列关于心绞痛的讨论中,包括月经周期对运动负荷试验的潜在影响。

通常,负荷成像技术有利于评价女性冠心病的可能性,或疾病严重程度的分期。采用核医学还是超声心动图技术,当地专家的意见是非常重要的。女性在应用核素负荷灌注技术检查时,由于铊(Tl)被来自乳房的软组织衰减,从而对其应用产生潜在的影响,故首选锝(Tc)。负荷超声心动图极大地依赖操作者的技术熟练程度,而且对肥胖的患者应用较困难。由于负荷显像试验的假阳性率较低,许多医生对于女性,愿选择负荷成像技术优于运动负荷试验。

由于性别的差异,对心导管检查需要性的考虑应有所不同。对于女性,由于在女性心导管检查的阴性率较高,故许多临床医生一开始就用负荷成像技术来评价有中等冠心病危险性的女性。与男性相比,女性心绞痛的症状较少提示冠状动脉解剖的异常(图97-8)。在CASS的研究中,在有确定的心绞痛的女性中,心导管检查技术诊断为冠心病者占63%,可能的心绞痛 仅有40%诊断为冠心病,非缺血性疼痛的女性诊断为冠心病者仅有4%。对于非侵入性负荷试验异常,临床高度怀疑冠心病,且可能通过介入治疗获益的患者,可直接考虑行心导管手术。

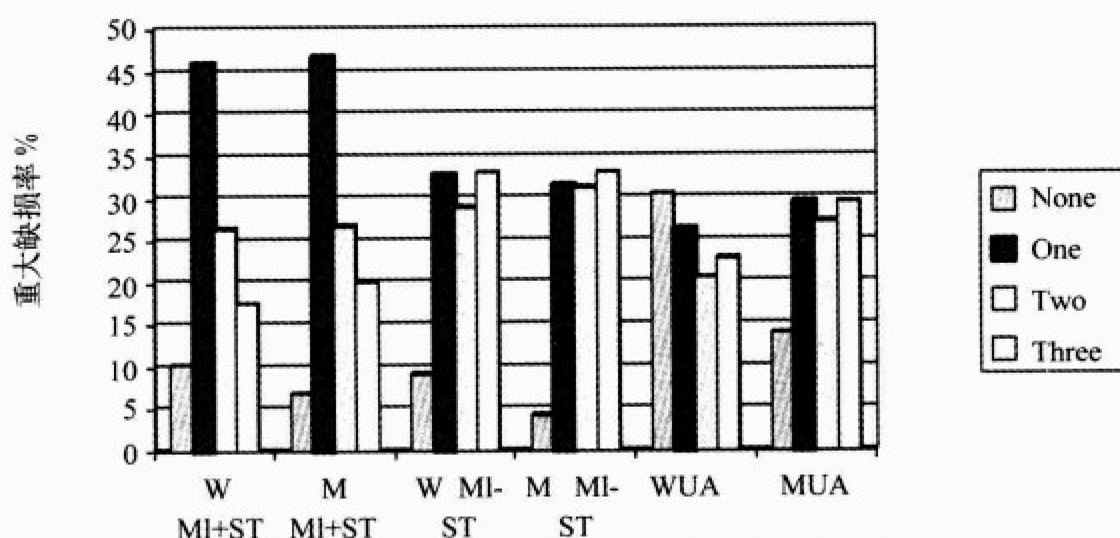


图 97-8 比较女性和男性经心导管检查确诊病变冠状动脉的支数和临床表现

源于：Weiner DA，Ryan TJ，McCabe CH，*et al*. Exercise stress testing：Correlations among history of angina，ST-segment response and prevalence of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). N Engl J Med，1979，301：230－235

三、女性临床冠状动脉疾病的治疗

(一)无症状的女性

有一些确实无症状的冠心病患者。而也有另一些人可能由于没有典型的症状而还未能被诊断为冠心病。Framingham 研究者采访了心电图有短暂性心肌梗死迹象的患者(占所有心肌梗死病人的 25%)，根据他们的回顾，其中大约 50%的人以前有过一些症状。

对真正无症状的冠心病女性患者，按照国家预防指南已经制定预防方针。对于无症状女性冠心病的咨询要包括对冠心病常见危险因素和症状的回顾，同时鼓励实施健康的生活方式。简单但最重要的预防干预措施是避免吸烟。

前瞻性群组研究被用以设计一组模型，预测一种或多种危险因子对将来发生冠状动脉事件可能性的影响。当一个人存在多种危险因素的时候，冠心病的累积危险性大于各部分的总和。包括第三次全国健康营养调查(NHANESⅢ)和 Framingham 心脏研究在内的一些研究，揭示了一些危险因素对女性的影响。

第三次全国健康营养调查(NHANESⅢ)揭示了种族，社会经济地位，心血管危险因素之间的交叉影响。研究对从 25～64 岁的黑人(n＝1 762)，墨西哥裔美国人(n＝1 481)，白人(n＝2 023)女性中的吸烟、收缩压、BMI、业余时间的活动、非高密度脂蛋白胆固醇，患有 2 型糖尿病的情况进行评价。社会经济地位决定于所接受的最高教育水平，贫困收入比例来自于家庭的收入和家庭的大小。与以前的研究相比，该研究包括较多的社会经济地位较低的白人女性。

在 NHANESⅢ研究中，正如所预测的，随着年龄的增加，各种危险因素也会随之增加。一个冠心病危险模型表明了种族差异的重要性，甚至包括了社会经济地位。黑人女性、墨西哥裔美国人女性有较高的 BMI 值、收缩压、糖尿病患者更多；与社会经济状况类似的白人女性相比，业余时间的活动较少(吸烟也较少)。随着年龄的增加，黑人、墨西哥裔美国人高血压的患病率高于白人女性。随着年龄的增加，白人女性的吸烟率下降，而黑人和墨西哥裔美国人女性基本保持稳定。

在 Framingham Offspring 的研究中(参与者的年龄在 30～74 岁)，危险因素组合也是一个重要的预测因素。17%的参与者有 6 个危险因素[低水平的高密度脂蛋白(HDL)，高水平的胆固醇，BMI，收缩压，三酰甘油，葡萄糖]中的 3 个。根据 16 年对冠状动脉事件(心肌梗死或猝死)的随访，在 1 818 例开始没有冠心病症状的女性中，有 79 例发生第一次冠状动脉事件，与之相对应，1 759例男性中，有 229 例发生冠心病事件。发生

冠心病事件的女性有3个以上冠心病事件相关危险因素者占48%，而在发生冠心病事件的男性中，仅有20%的患者有3个以上的相关危险因素。

在芝加哥心脏协会工业领域检测研究中，对低危险因素的白人女性，心血管病的长期结果进行随访。较低的危险因素被定义为：当前不吸烟，血压≤120/80mmHg(16.0/10.7kPa)，总胆固醇<5.02mmol/L(200mg/dl)，无糖尿病和心肌梗死病史，心电图正常。开始时，年龄在40～59岁的一组人仅有6.8%的人符合较低危险因素的标准。经过平均22年的随访，该组女性冠心病的死亡率相当低(与年龄校正后的总人群相比，每一万人年死亡率为3.5∶14.5，相对危险系数是0.22，95%的可信区间是0.05～0.84)。

总之，这些研究结果表明危险因素是累积的，在没有传统心血管危险因素(烟草、高血压、高胆固醇、糖尿病、缺乏运动、家族史、衰老)或较低社会经济状况的女性中，冠状动脉事件的危险性相对较低。

(二)心绞痛

据Framingham的数据所描述的，症状性冠心病的首要表现，在女性是典型的心绞痛，男性是心肌梗死。

临床诊断心绞痛具有一定的挑战性。一般而言，女性看医生的频率比男性高，且向医生诉说的症状较多，包括胸痛。要确定心绞痛是否为最可能的诊断，关注症状的类型、持续的时间以及活动对其影响，会经常为诊断提供重要的线索。典型心绞痛导致的胸痛可能是一个重压或压榨样痛，也可能被描述成烧灼样疼痛或刺痛。典型心绞痛的持续时间是为10～20min，持续30min以上的压迫感或胸痛，可能为心肌梗死。心绞痛经常由于劳累引起。与男性相比，女性经常诉说心绞痛与情绪或精神紧张有关。年老的女性经常主诉家务劳动的能力下降或变老了。因此，考察一个患者的运动耐受力是很重要的，如果下降的话，就要考虑冠心病的可能性。

与男性相比，在女性中，试图通过观察心绞痛症状来预测冠状动脉解剖异常将更为困难。数据显示，不稳定性心绞痛的女性行心导管检查，冠心病的阳性率较低。6年中，因首次出现不稳定性心绞痛在Olmstead郡明尼苏达急诊室就诊的患者，其中女性的年纪较大，且经常有不典型心绞痛和高血压病史。非介入性和介入性诊断方法用于女性较少，然而，随访6年后，并纠正了易混淆因素，女性心脏事件的发生率仍较低。潜在的生理差异可以解释为什么在女性中解剖损害不太常见，其中包括血管张力、微血管或内皮功能不全的差异。

几个相关研究已经揭示血管痉挛的潜在作用。在有胸痛病史但无急性缺血、心肌病、充血性心力衰竭证据的患者，血管造影，冠状动脉内乙酰胆碱灌注时，最多只有轻微的冠状动脉异常。对58例男性和59例女性的研究显示，男性中发生大动脉痉挛者($n=63$)明显多于女性(40∶23)，然而，微血管痉挛($n=29$)则是女性多于男性(20∶9)。

有微血管痉挛的患者在乙酰胆碱灌注后，很少发生冠状动脉收缩，尽管在心电图上可以看到心绞痛(93%)和缺血性心肌改变(83%)。在乙酰胆碱灌注后，微血管痉挛患者的冠状窦内乳酸盐水平(82%)高于大动脉痉挛的患者(53%)。

月经周期和血管性痉挛之间的关系开始越来越受到重视(图97-9)。月经周期根据周期的时间、基础体温、出血类型、实验室结果可分为：月经期，卵泡期(从月经期到排卵期，雌激素水平高)，黄体期(排卵期到月经期、雌激素低、孕激素水平高)。通过对10例有月经周期性血管痉挛性心绞痛患者的重要的研究，让我们加深了认识参与者，经期前有血管痉挛性心绞痛的病史(心导管检查正常，随后冠状动脉内乙酰胆碱灌注可导致相应的症状和ST段抬高)。在整个月经周期，维持所有心脏病治疗的药物，每隔一天早晨，测雌激素，孕激素水平，动态心电图监测ST段的改变，血流介导的肱动脉舒张度测量(血压袖带加压到收缩压以上前和之后，测量肱动脉的Doppler数据)。缺血事件的平均数目与血流介导的肱动脉舒张程度成反比。与荷尔蒙刺激形成对比，在月经周期的不同时期，应用硝酸甘油以后，发生相似的血管舒张作用。其他的研究也提出了这样一个设想，即在月经周期内完成一次负荷试验有重要的价值。该方面尚需要更多的研究。

一旦作出心绞痛的诊断，应该开始二级预防，

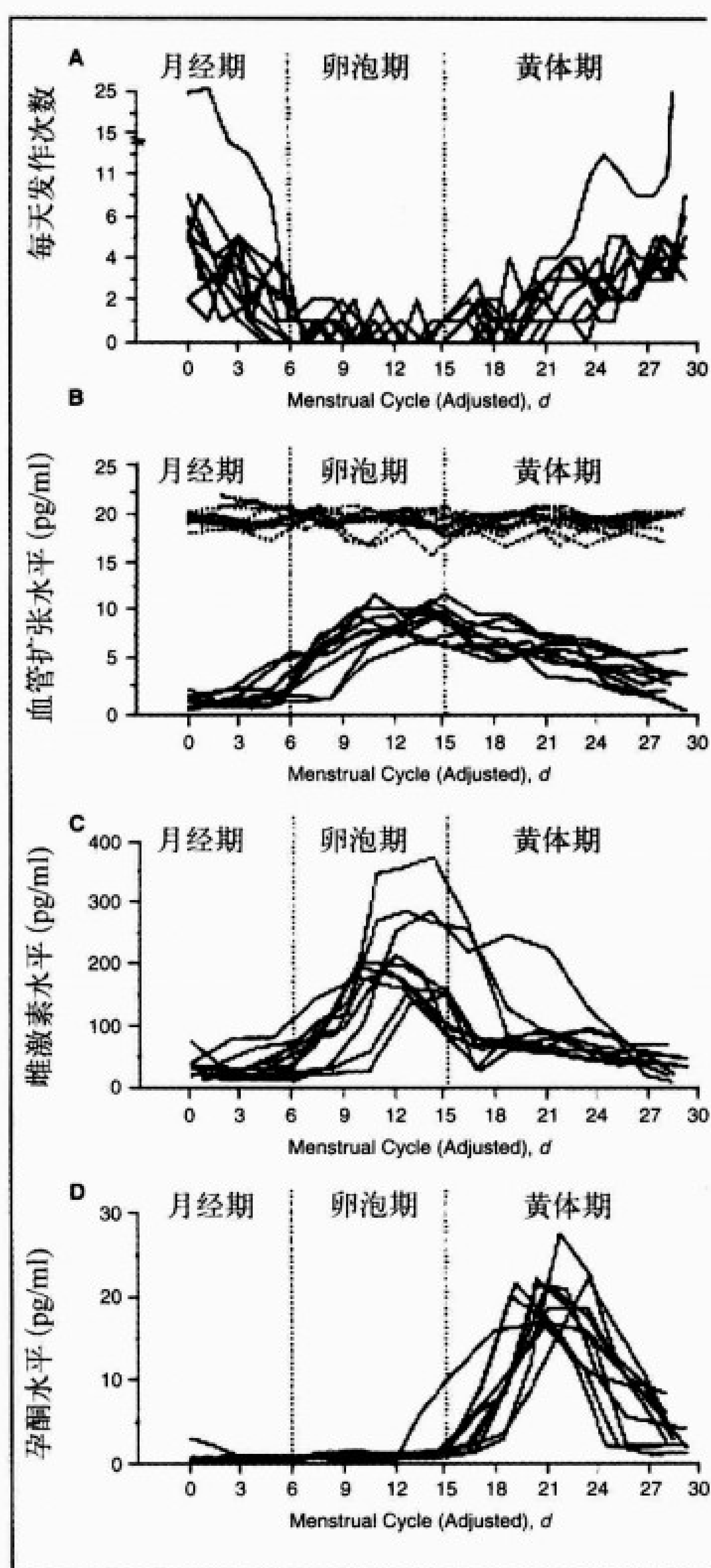


图 97-9　比较心绞痛发作频率、血管舒张水平、停用心脏药物治疗的女性月经周期激素水平和已证实存在血管痉挛所致心绞痛的关系

源于：Kawano H，Motoyama T，Ohgushi M，*et al*. Menstrual cyclic variation of myocardial ischemia in premenopausal women with variant angina. Ann Intern Med，2001，135(11)：977 - 981

包括危险因素的控制，适当的药物治疗（阿司匹林，降脂药物，但通常不进行激素替代治疗）。在下面有关心肌梗死的部分，将会讨论这些药物在女性中应用不足。瑞士的一项研究发现，尽管心导管结果显示，与男性相比，女性患者冠状动脉闭塞较少，但是，老年女性心绞痛患者，6 个月后的结果和生活质量却更差。

（三）急性冠状动脉缺血包括急性心肌梗死

急性冠状动脉缺血（包括不稳定性心绞痛和心肌梗死）的表现和自然病史有明显的性别差异。有关急性冠状动脉缺血综合征在其他章节有广泛的讨论。本章将集中讨论症状、预后和治疗上的性别差异。

已有研究发现，有关急性缺血主诉和短期随访结果的性别差异。在全国心肌梗死注册研究-Ⅰ中，在住院患者中，女性的死亡率较高。正如早期的研究，女性在出现症状以后，接受评价较晚，接受溶栓治疗和其他介入性治疗（心导管介入术，PTCA，CABG）者较少。即使在相似的年龄或治疗后，女性的死亡率比男性高，死因包括心源性休克、猝死、心律失常、心肌破裂、电-机械分离（以降序排列）。西班牙的一项研究报道了一组 80 岁以下发生第一次心肌梗死患者中，住院死亡率的性别差异。最近健康报道显示，女性在住院期间和 6 个月内的死亡率都较高。女性常发生急性肺水肿或心源性休克（25%女性 比 11%男性），需要立即抢救的室颤或持续性室性心动过速（15%女性 vs 24%男性）的发生率却较低。

全面应用多种策略以开放急性冠状动脉综合征闭塞性冠状动脉的研究-Ⅱb 中，一组前瞻性亚组性别分析，比较急性冠状动脉综合征的发病表现、评估和 30d 的死亡率。虽然，多数患者有过急性心肌梗死（54%女性 比 67%男性），大批参与者有不稳定性心绞痛（图 97-10）。发病时，女性诊断为不稳定性心绞痛的人数比男性多（46% vs 36%，$P<0.001$；优势比 1.51，95%的可信区间 1.34～1.69）。与有吸烟、心肌梗死、血管成形或行（ABG 术的）男性患者相比，有急性冠状动脉缺血的女性患者年龄较大，并发症（糖尿病、高血压、心绞痛、充血性心力衰竭）较多。与男性比较，女性患者发生心肌梗死时，心电图表现有 ST 段抬高者较少（27% vs 37%，$P<0.001$）。

在 GUSTO Ⅱb 的研究中，心导管检查后（53%的女性和 59%的男性完成心导管检查），没

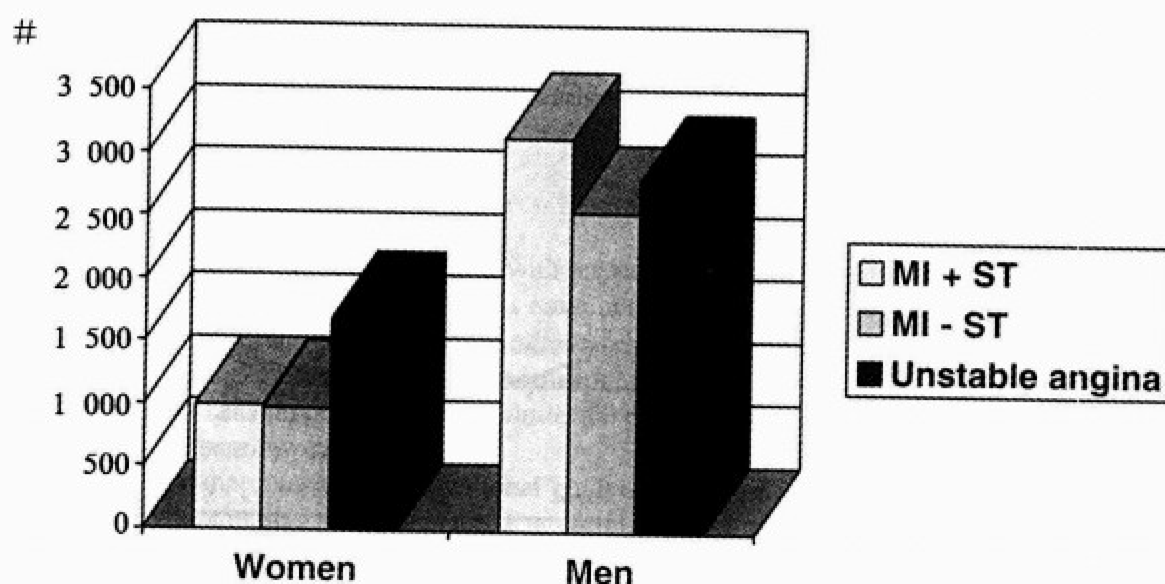


图 97-10 比较刚入急诊室时急性心肌缺血的临床表现

源于：Hochman JS, Tamis J, Thompson TD, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med, 1999, 341: 226 - 232

有冠心病女性的人数是男性的2倍。与男性相比，特别是有不稳定性心绞痛的女性（30%∶14%，$P<0.001$），ST段抬高心肌梗死（10%∶7%，$P<0.02$）或不伴ST段抬高的心肌梗死（9% vs4%，$P<0.001$）者，血管造影并未发现冠脉损害。这些结果与全国心肌梗死登记Ⅱ（MITI-Ⅱ）的结果相似。

GUSTOⅡb和MITI-Ⅱ进一步阐明了心肌梗死住院30d内死亡率的性别差异。GUSTOⅡb的结果显示，住院30d内，女性的总死亡率高于男性（6.0%∶4.0%，$P<0.001$），尽管再梗死率相似（女性6.2%，男性5.6%，$P=0.19$），这种差异可用研究的基本资料不同，如年龄较大或并发症较多解释。在不稳定性心绞痛的病例中，30d内女性的死亡率和再梗死率均低于男性（优势比为0.65，95%的可信区间是0.49～0.87，$P=0.003$）。

国家心肌梗死注册-Ⅱ的相关数据显示出年龄和性别的相互作用。与男性心肌梗死的患者相比，女性患者年龄较大，有并发症者较多。尽管结果显示，女性心肌梗死住院的早期死亡率为14%，男性为10%，但如考虑年龄因素，将变得更加复杂。若将性别和年龄的相互作用加入分析中，30～50岁的女性，心肌梗死后30d内的死亡率是同年龄组男性的2倍。随着年龄的增加直到75岁，增高的比例逐渐下降（图97-11）。

更具心肌梗死后的长期随访，女性患者的症状比男性多，但长期死亡率女性稍低或类似。尽管女性的左心室收缩功能较好，但女性更易发生心绞痛和充血性心力衰竭。男、女两性患者均常发生由缺血性心肌病导致的充血性心力衰竭。

最后，二级预防的开始和继续对于女性和男性患者同样重要。在全国第三次健康营养调查中，对于二级预防的调查显示，女性、黑人和46～65岁的人，更易有2个以上控制不好的主要危险因素。对于男性和女性同样有效的药物治疗，常常应用不足（如阿司匹林，降胆固醇的药物）。因此，更进一步治疗的目的并未达到（比如控制血压和血脂）。尽管据记载男性参与心脏康复治疗者多于女性，但心脏康复治疗对女性同样有效。

（四）冠状动脉疾病的介入治疗

在血管支架成形术和CABG手术开展和并发症方面的性别差异方面的研究正在进行。这两种治疗手段用于女性患者少于男性，故曾有这样

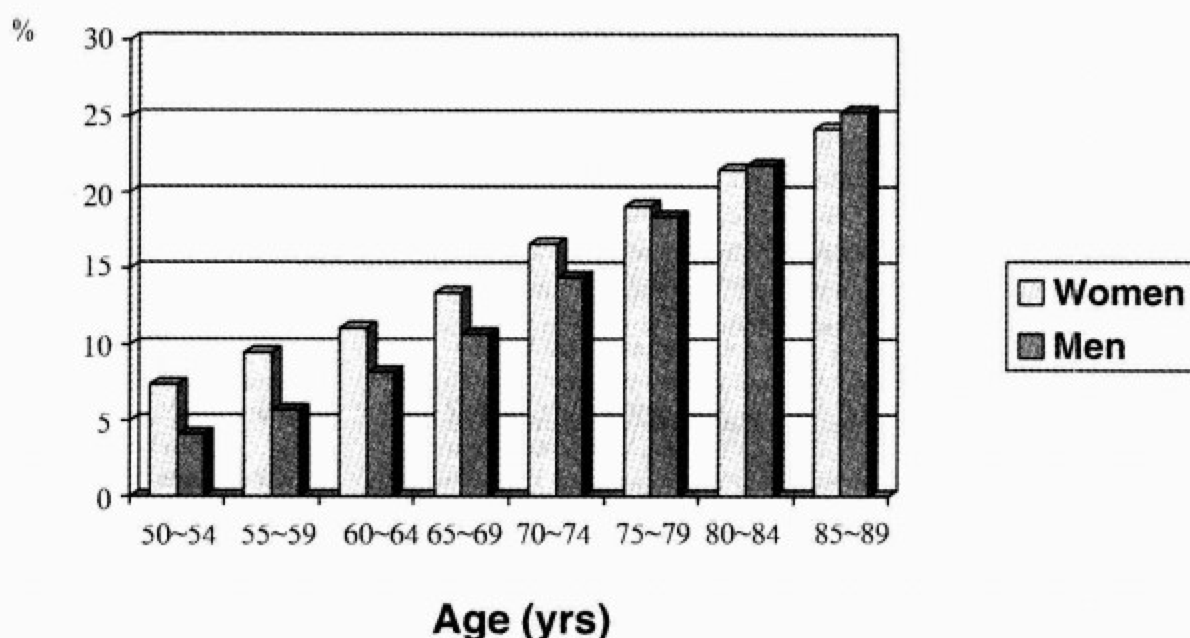


图 97-11 心肌梗死后的死亡率:不同年龄组性别的差异

源于:Vaccarino V,Parsons L,Every NR,*et al*. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. N Engl J Med,1999,341:217 - 225

的争论,即是否女性治疗不足而男性治疗过度。血管成形术开展初期,女性伴有较高的术后并发症发生率,随着选用较小的冠状动脉导管后,情况有所改善。在女性中,院内死亡率、血管和出血并发症的发生较高,但已经逐渐下降,并接近男性。

CABG 手术同样男性的应用多于女性。虽然,乳内动脉旁路移植术的短期和长期的效果最好,但在女性患者中,选择乳内动脉移植者仍较少。其原因包括,行 CABG 手术的患者,糖尿病的发病率较高,以及因骨质疏松使乳内动脉移植的应用减少。女性患者的住院死亡率高于男性 2 倍,在年轻女性中最明显。与 PTCA 类似,行 CABG 手术的女性,发生血管和出血并发症者多于男性。随访数年后,性别差异则不太明显。

(五)猝死

在美国,女性中猝死的发生率比男性低 30%。然而,从 1989—1998 年,在 35～44 岁的女性中,猝死率增加了 21%,而男性下降了 2.8%。在护理健康研究中,有 636 例或 57.3%的女性被研究者,在院外或急诊室死亡。在猝死的女性中,69%的人以前没有心脏疾病病史,但 94%的猝死者,有一个以上的冠状动脉危险因子。最强的危险因子组合是吸烟,糖尿病和高血压。院外心脏骤停的存活率在女性和男性中类似,而男性室颤的发生率较高。

在 Framingham 研究中,无症状性心肌梗死较常见,其中 25%的患者是根据心电图上出现新的 Q 波诊断为心肌梗死。除了进一步获得更详细的病史,几乎半数的患者没有症状。无症状性心肌梗死,在女性中比男性更常见(35%比 28%)。据 30 年的随访,首次心肌梗死导致死亡的女性为 39%,男性为 31%。无症状性心肌梗死的预后尚未有充分的研究。在一项尸检研究中证明,猝死是心肌梗死的一个可能后果,临床病史是在猝死后($n=51$)或外伤死亡后(n=15)获得的。尸体解剖中,尽管 35%的样本以前有过心肌梗死的证据,但 51 例中只有 2 例被证实之前有过心肌梗死。与粥样斑块侵蚀(常见于早期动脉粥样硬化)相关的急性血栓在没有肥胖、高胆固醇、高糖化血红蛋白的年轻吸烟女性中更多见。相比较而言,斑块破裂在伴有高胆固醇的年老女性中更多见。

（六）心律失常

女性的心率比男性的快，女性对增加心排血量的反应是通过增加心率而不是增加每搏量。女性 Q-T 间期较长，窦房结恢复时间较短。

在发病率和自然病史方面，人们已注意到性别的差异。房室结折返性心动过速和前向传导的室上性心动过速更多见于女性，男性可能更易发生与 WPW 综合征相关的房颤和室颤。女性发生的阵发性心房纤颤通常有较快的心率和较长的间期。心肌梗死后，女性更易发生心房纤颤，房颤死亡的危险性更高。德国的一份起搏登记回顾性分析（31 913 个参与者）显示，置入起搏器的时候，女性更易接受单腔起搏，而男性容易接受双腔起搏。

一般而言，尖端扭转型室性心动过速在女性较常见。Q-T 间期延长和心率变异与尖端扭转型室性心动过速的发生有一定的关系。延长复极的药物与女性尖端扭转型室性心动过速的高发生率有关。心率变异在成年男性和女性中的差异较大，但到 70 岁以后，性别间的心率变异相似。

四、总　　结

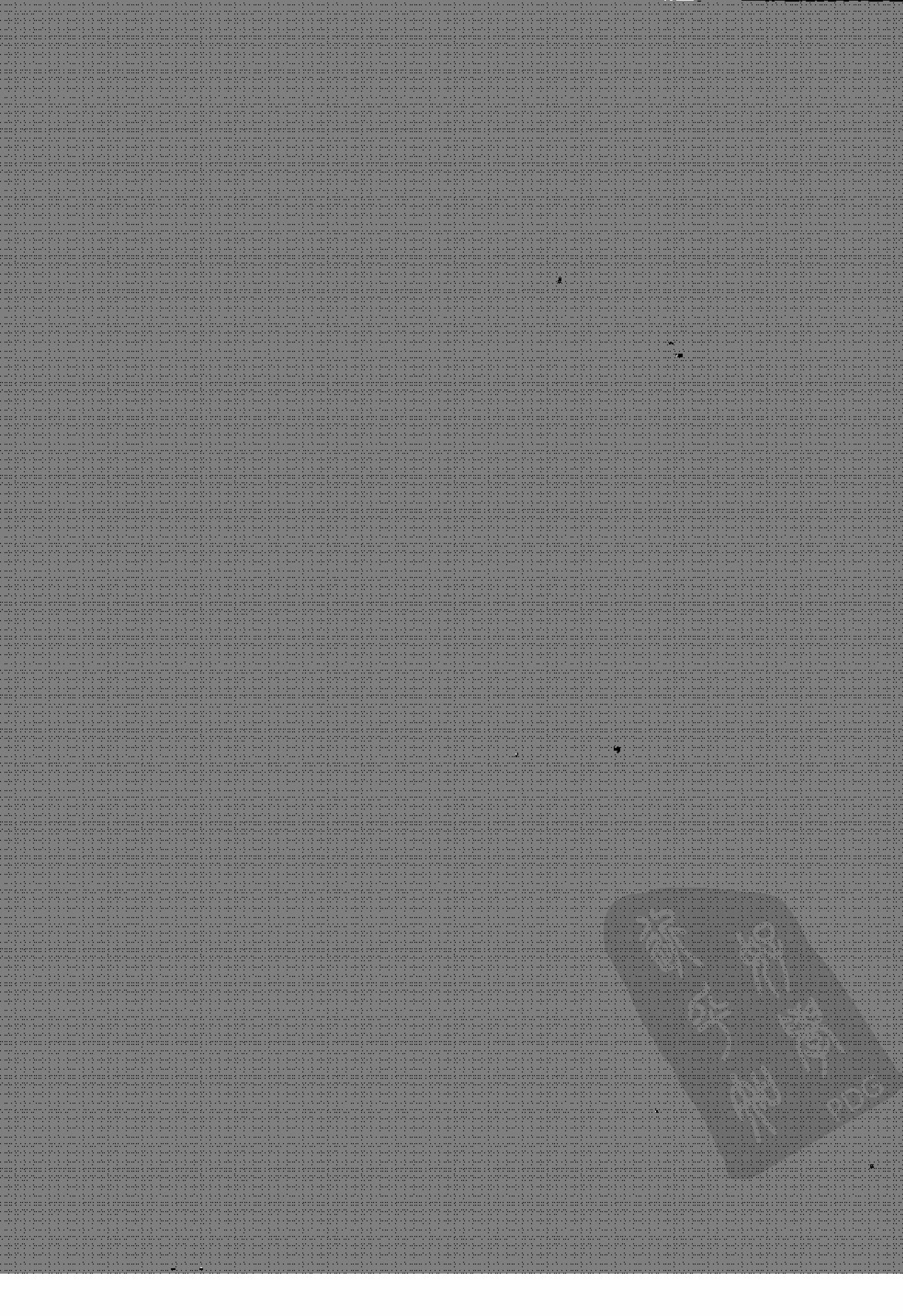
在过去的几十年中，患者个体因素的显著差别对诊断和治疗的影响开始逐步被人们认识和研究。有典型或不典型症状的女性都要考虑到冠心病的诊断。所有内科医生和患者都必须关注女性和男性的一级预防和二级预防。

参考文献（略）

见本书所附光盘

第十五篇

大血管和外周血管疾病



第98章 主动脉病

Jonathan L. Halperin/Jeffrey W. Olin

（姚 静 许 迪 译 孙静平 校）

一、正常主动脉 / 2175
二、主动脉瘤样病变 / 2177
(一)中层囊性坏死 / 2178
(二)马方综合征 / 2178
(三)动脉粥样硬化性胸主动脉瘤 / 2179
(四)胸腹主动脉瘤 / 2179
(五)腹主动脉瘤 / 2179
三、主动脉粥样硬化 / 2183
(一)病理解剖基础 / 2183
(二)粥样硬化栓塞 / 2183
(三)主动脉弓的动脉粥样硬化 / 2185
(四)主髂动脉闭塞性疾病 / 2185
四、主动脉末端的急性阻塞 / 2186
五、主动脉夹层 / 2186
(一)主动脉穿透性溃疡 / 2190
(二)壁内血肿 / 2190
六、主动脉炎 / 2190
(一)高安病(Takayasu's disease) / 2191
(二)巨细胞动脉炎 / 2192
(三)HLA-B27 相关的强直性脊柱炎 / 2192
(四)感性性主动脉炎 / 2192
(五)梅毒性主动脉炎 / 2192
(六)结核性主动脉炎 / 2193

一、正常主动脉

主动脉是人体的主要血管，它是包含三层的弹性血管：由内膜、中膜以及血管外膜。内膜最里层的部分是内皮，位于一薄层基底层之上。内皮下组织含有纤维原细胞、胶原纤维、弹性纤维以及黏性基质。内膜的最外层是一层弹性膜。中层厚度约为1mm，是由弹性蛋白、平滑肌细胞、胶原以及基质构成。主动脉壁中的弹性纤维主要分布在中层，且该层的环状排列结构是弹性动脉有别于较小肌性动脉的主要标志。一个片层单位由两层向心性弹性层以及内含的平滑肌细胞、胶原以及基质组成。胸主动脉是由35～56个片层单位组成，而腹主动脉有28个片层单位。中层之外包绕的是外膜，外膜由疏松结缔组织构成，其成分包括纤维原细胞、少量胶原纤维、弹性蛋白以及基质等。外膜中分布着神经与滋养血管。在主动脉形成过程中，滋养血管逐渐生长，形成毛细血管网，供应胸主动脉的外膜及中层。在腹主动脉中层无滋养血管供血。

升主动脉长约5cm，直径最大为3cm。不同年龄、性别以及体表面积上述参数有所不同。主动脉弓长约4cm，直径为2.5～3.5cm。胸主动脉在后纵隔内向下走行，并逐渐变细，平均直径由2.3cm减小到弓部之后20cm处的2.0cm。腹主动脉起始于主动脉位于膈的裂孔处，在腰椎向下走行15cm后达第4腰椎处分为左、右髂总动脉。在此过程中，腹主动脉的直径逐渐变小，由2.0～2.6cm降至1.7～1.9cm，平均内径男性较女性大2mm(表98-1)。主动脉根部内径除与性别有关外，与年龄、身高、体重也有相关性，而血压对其影响较小(尽管存在统计学差异)。性别对主动脉根部内径的影响不能完全用体表面积的差异来解释。

表 98-1　Framingham 心脏研究中与年龄、性别、血压以及体重指数相关的主动脉根部超声心动图测值

项目	男性	女性
	(n=1 849)	(n=2 152)
年龄(岁)	48+14	49+14
体重(kg)	80+11	62+9
身高(m)	1.7+0.1	1.6+0.1
体表面积(BSA)(m^2)	1.95+0.15	1.64+0.13
体重指数 BMI(kg/m^2)	26+3.2	24+3.6
收缩压(mmHg)	126+16	121+18
舒张压(mmHg)	79+9	75+9
平均动脉压(mmHg)	95+10	90+11
脉压(mmHg)	47+13	46+14
原始收缩压(mmHg)	125+14	118+15
原始舒张压(mmHg)	80+9	75+9
原始平均动脉压(mmHg)	95+10	90+10
主动脉根部直径(mm)	32+3	28+3[(1)]
主动脉根部/身高	19+1.8	18+2[(1)]
主动脉根部/体重	0.41+0.06	0.46+0.07[(1)]
主动脉根部/BMI	1.26+0.16	1.20+0.18[(1)]
主动脉根部/BSA	16.7+1.8	17.3+2.0[(1)]

(1)$P<0.0001$ 与男性比较。数值为平均数+标准差

(2)1mmHg=0.133kPa

(3)原始血压数据源于 8 年前检查的结果 。引自：Adapted from the Framingham Heart Study. With permission

左心室射血形成的压力波沿主动脉传播，从而促使动脉壁扩张和收缩。由心肌收缩产生的以及在收缩期时储备于动脉壁的势能在舒张期主动脉壁弹性回缩时转化为动能，从而将血液推向外周血管。压力波的传播速度约为 5m/s，在主动脉内传播时振幅增加。主动脉瓣开放时，血流在主动脉内向前流动，压力波在主动脉内传播过程中，收缩压逐渐上升。流速很快到达峰值，然后逐渐降低。在主动脉瓣关闭后，主动脉内血流一过性回流，之后在舒张期内再次恢复前向流动，该现象在降胸主动脉与腹主动脉中更为明显，但其速度较收缩期明显减慢。波峰的切迹出现于胸主动脉近端，其后逐渐消失，在腹主动脉部位完全消失。

年龄相关的改变：主动脉壁的四个组成部分——弹性组织、胶原纤维、平滑肌细胞以及黏性基质均随年龄而改变(图 98-1)。由于平滑肌细胞损失、黏多糖积聚，弹性纤维片段、胶原增多。故主动脉扩张性降低，从而导致储备左心室收缩所释放能量的能力减退。主动脉壁薄弱导致管腔扩张、伸长以及主动脉弓纡曲，从而逐渐出现主动脉膨出。

老年性改变的主动脉以扩张、伸长为特征，并伴有主动脉壁结构的改变，如弹性纤维断裂、平滑肌细胞核缺失(主动脉中层坏死)、胶原组织聚集以及嗜碱基质沉积。主动脉中层病变导致主动脉扩张，致使主动脉壁的张力增加，剪应力升高。高血压特别是在动脉搏动较强时，可加速此进程。当外周血管阻力增加时，反射波对前向搏动的血流有附加的影响。先天性因素、退行性改变、机械以及血流动力学因素综合作用于主动脉壁中层，可引起主动脉扩张，以及主动脉夹层或破裂的灾难性后果。

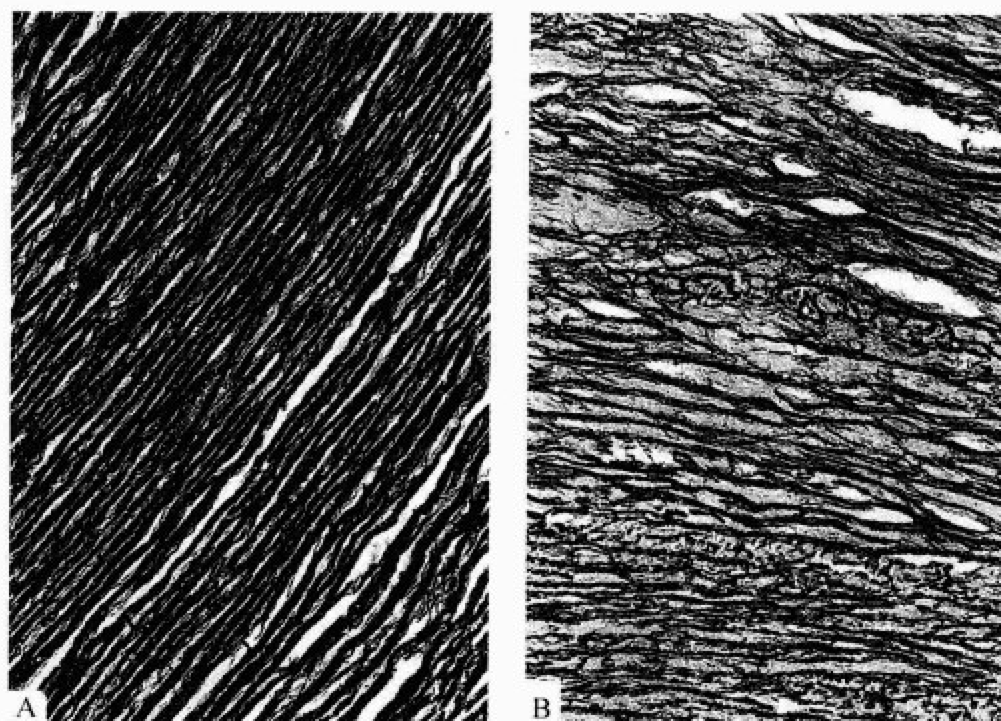


图 98-1 小儿(A)及成人(B)正常主动脉组织学图像

随着年龄增加,弹性纤维、胶原逐渐占优势,平滑肌细胞消失,酸性黏多糖基质聚集。主动脉壁变薄导致管腔扩张、伸长以及主动脉弓纡曲。地衣红-giesen 染色、放大 414 倍。摘自:Nichols and O'Rourke

二、主动脉瘤样病变

主动脉瘤是指主动脉内径超过正常值的 1.5 倍;有专家建议该名词专用于指内径>3cm 的主动脉。病理学术语动脉瘤来源于希腊语"动脉瘤 aneurysma",意思是扩张(dilation),与膨胀(ectasia)的意思截然不同,是指主动脉随着年龄的增长而出现的一定程度的异常扩张。动脉瘤可根据形态学、病因学或部位进行分类。根据形态学改变可将主动脉瘤分为纺锤型(fusiform)以及囊袋型(saccular)。纺锤型动脉瘤为圆柱状,且主动脉的整个周长(entire circumference)受累;而囊袋型动脉瘤表现为主动脉壁局部膨隆。通常,在主动脉腔与囊袋型主动脉瘤之间的连接部分内径较小。纺锤型动脉瘤较囊袋型更为常见。肾下的腹主动脉粥样硬化所致的动脉瘤是最常见,且常为纺锤型。胸主动脉瘤通常是囊袋型,在瘤腔与主动脉腔之间具有较狭窄的沟通口。这一较窄的连接孔可保护性地缓解动脉内压力对较薄的动脉瘤壁的作用,从而降低破裂的危险;而纺锤型动脉瘤环形扩张节段则受到心脏收缩所产生扩张力的直接冲击。

除了形态学改变外,还可根据受累部位如胸主动脉、胸腹主动脉、腹主动脉进行动脉瘤分型。这种分型方法较简单,因为病理学改变、临床表现、自然病史以及治疗方案较大程度地取决于动脉瘤的定位。与梗阻性动脉粥样硬化相比,动脉瘤更易沿动脉长轴发展,甚至可能累及血管全程,而梗阻性病变往往仅累及腹主动脉,且以髂动脉受累较常见。仅动脉粥样硬化即可引起主动脉扩张,此外导致主动脉扩张的因素还包括年龄、炎症、损伤、先天性异常、中层退化或各种病理因素的综合作用。上述各种致病因素所致病理学改变可导致主动脉壁增厚或变薄、膨胀、撕裂、破裂、变窄、分离或这些改变的组合。

与正常主动脉相比,主动脉瘤最显著的组织学特征表现为中层及弹性组织的破坏。蛋白水解酶活性过强可促进主动脉壁的结构基质蛋白(structural matrix protein)如弹性蛋白、胶原的退化。与正常主动脉相比,主动脉瘤患者的平滑肌细胞已明显受损。由于金属基质蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP-2)产生过多,促使细胞移位,导致主动脉瘤的细胞外基质重构、中层破坏。动脉瘤内尚可检测到异常的促弹力纤维溶

解的生化物质以及激活的蛋白水解酶。主动脉瘤组织中出现巨噬细胞以及细胞素水平升高提示处于炎症活动期,该炎症可导致主动脉瘤的病理过程。主动脉瘤上的平滑肌细胞培养,其纤维蛋白溶酶原激活剂的水平高于正常主动脉,从而使纤维蛋白溶酶增加,而纤维蛋白溶酶作用于酶原,激活金属基质蛋白酶。若纤维蛋白溶酶激活抑制剂未升高,金属基质蛋白酶可促进蛋白水解。因此金属基质蛋白酶在可导致动脉瘤形成的主动脉壁退行性改变中起到重要作用。

(一)中层囊性坏死

随着年龄的增长,主动脉全程可发生退行性改变,导致中层轻度囊性坏死。尽管从本质上来说,这是一个生理过程,但在二叶式主动脉瓣、妊娠妇女中上述过程进展迅速,特别是马方综合征(Marfan syndrome),超过11%的患者出现主动脉夹层。主动脉中层易出现退行性改变的机制与主动脉的分子遗传学有关。中层囊性坏死,是主动脉特有的血管病理性改变,由Gsell首次报道,此后不久Erdheim亦进行描述。其组织学改变包括严重的弹性纤维退变、肌细胞坏死、囊腔内充满黏液样物质,上述改变最常见于升主动脉,从主动脉瓣起始部至头臂动脉,主动脉的其他部位亦可见相似改变。由于主动脉根部扩张,故即使主动脉瓣叶未受累,亦可能出现继发性主动脉瓣反流。

中层囊性坏死是升主动脉瘤的最常见原因。主动脉的这种病理改变在马方综合征患者中十分典型,但亦可见于未出现马方综合征临床表现的患者。中层囊性坏死所致的动脉瘤通常是纺锤型,且可能累及主动脉窦(sinuses of Valsalva)。目前对主动脉近端扩张与先天性二叶式主动脉瓣伴或不伴有血流动力学改变的瓣膜狭窄或反流关系的认识逐步加深。在所有或部分病例中,这一过程是否由主动脉中层囊性坏死所致尚不清楚,但这类患者的预后优于伴有马方综合征表现的主动脉瘤患者。

(二)马方综合征

这是一种遗传性疾病,于1896年首次报道,其特征性表现包括肢体细长、韧带松弛、晶状体异位、升主动脉扩张、主动脉瓣和(或)二尖瓣关闭不全。该综合征由调节Ⅰ型纤维蛋白合成基因的常染色体显性异常所致,Ⅰ型纤维蛋白原是一种大分子脂蛋白,在主动脉形成过程中起着引导和定位作用。15号染色体突变可引起家族性主动脉病变,但亦可见于无马方综合征或主动脉病变家族史的散发病例中。5号染色体突变可见于马方综合征患者,亦可见于散发病例,部分病例可于5号与15号染色体均出现突变。正是由于纤维蛋白基因突变的多样性,马方综合征患者的主动脉病变严重性差异较大,且主动脉中层囊性坏死的患者可同时合并先天性二叶主动脉瓣。目前尚不清楚,这些突变是否导致弹性蛋白定性和(或)定量上的缺失,但主动脉中层的病理改变与这两条染色体的基因突变存在必然联系。

马方综合征患者,其主动脉根部常呈纺锤型扩大,并伴主动脉瓣反流,其中半数患者尚有二尖瓣关闭不全(图98-2)。主动脉瘤可累及主动脉窦部(Valsalva窦)以及管部,导致主动脉环形扩张,其病理学特征表现为主动脉壁弹性纤维退变以及中层黏液样物质聚集。有些病理学家认为,囊性或坏死组织都不是马方综合征患者主动脉的特异性组织病理学改变,但该综合征的病理学改变与中层囊性坏死相似。马方综合征患者的主动脉异常改变往往可累及主动脉全程。

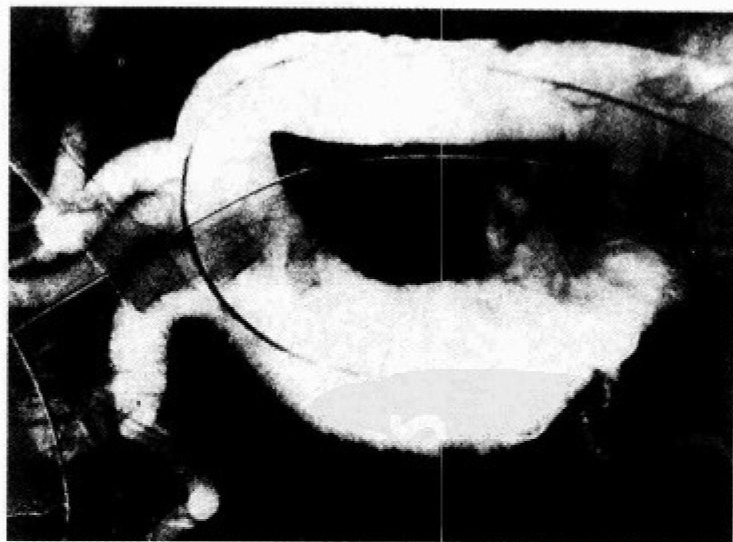


图98-2 一例马方综合征患者的主动脉造影图

由于主动脉中层弹性纤维退变以及黏液样物质聚集,导致动脉瘤特征性表现,即环形扩张,累及主动脉的窦部及管部,上述病理改变与中层囊性坏死相似。摘自:Creager et al

(三)动脉粥样硬化性胸主动脉瘤

动脉粥样硬化是导致升主动脉瘤的原因之一,但并不常见;若动脉瘤是因动脉粥样硬化所致,通常存在动脉粥样硬化的其他表现。近段粥样硬化性主动脉瘤多为纺锤型,且扩展至主动脉弓部。因此主动脉弓部动脉瘤常伴有升主动脉瘤形成,其发病率男性大于女性。动脉粥样硬化性主动脉瘤最常累及主动脉弓远端以及降主动脉。由动脉粥样硬化所致的近段主动脉瘤通常是弥漫性动脉粥样硬化病变进程中的表现之一,应与中层囊性坏死、梅毒以及其他主动脉感染性或炎症性病变所致的动脉瘤相鉴别。

与升主动脉不同,大部分降胸主动脉瘤与动脉粥样硬化有关。通常为典型的纺锤型,从左锁骨下动脉远端发出,而且可能向腹主动脉扩展。降主动脉瘤亦可发生在主动脉缩窄患者。

胸主动脉瘤患者通常无症状,但根据瘤体大小及其在胸腔中的位置,可能会产生不同的临床综合征。升主动脉瘤患者可因主动脉瓣反流出现充血性心力衰竭。Valsalva 窦部扩张时,可因直接压迫冠状动脉或冠状动脉血栓栓塞导致心肌缺血或梗死。由于无冠窦处动脉瘤形态异常可导致右心室流出道狭窄和三尖瓣反流。Valsalva 窦瘤可直接破入右心室、右心房或肺动脉,导致心力衰竭,并可闻及连续性杂音。若动脉瘤压迫周围组织或影响到邻近骨组织如肋骨、胸骨时则可引起胸痛。压迫上腔静脉可产生头、颈、上肢静脉回流受阻。此外瘤体还可破入左侧胸腔、心包、肺动脉或上腔静脉。

主动脉弓动脉瘤可能因压迫周围结构而出现相应表现,但大多数患者无临床症状。压迫气管或主支气管可出现呼吸困难、咳嗽,压迫食管可出现吞咽困难,声音嘶哑可继发于左侧喉返神经受压所致的左侧声带小结麻痹,上腔静脉综合征或肺动脉狭窄分别是由相应血管受压迫所致。邻近结构受压或肋骨、椎骨受累均可出现胸痛。体格检查可发现右胸锁关节升高或气管偏移。主动脉弓动脉瘤可破入纵隔、胸腔、气管支气管树(导致咯血),或食管(导致呕血)。瘤体破入上腔静脉或肺动脉可引起动静脉瘘。

降胸主动脉瘤的症状包括周围软组织受压迫或椎骨受累所致的胸痛,喉返神经受压引起声音嘶哑,支气管受压迫出现呼吸困难,瘤体侵入肺实质导致咯血。吞咽困难和咯血是食管受压或受侵的特征性表现。瘤体亦可破入纵隔或左侧胸腔。

动脉瘤最大径超过 6cm,或马方综合征患者瘤体最大径超过 5cm,是预防性手术治疗的适应证。上述临床症状通常是胸主动脉瘤患者瘤体破裂或死亡的前驱表现,应及时处理。

(四)胸腹主动脉瘤

胸腹主动脉瘤同时具备胸主动脉瘤和腹主动脉瘤的特征(图 98-3)。虽然胸腹主动脉瘤仅占主动脉瘤的 3%,但因其范围弥散,外科治疗方案不同于其他部位动脉瘤,可能需要对内脏动脉的起源部位进行再植入治疗,故将其另列为一类。目前胸腹主动脉瘤的分类方案较多,其中,Crawford 等提出根据受累主动脉节段及扩展情况将其分为四型。由于胸腹主动脉瘤是指存在一处或多处长度不等的瘤体形成的弥漫性的动脉粥样硬化性主动脉扩张,其中两类基本上局限于腹主动脉。其主要临床意义在于外科手术修补时可能需要再植入或重新构建主要分支动脉的起始部分,这样对缺血组织的损伤大于主动脉瘤本身。

胸腹主动脉瘤较局灶性主动脉瘤少见,因此对其自然病程了解甚少。其病因和临床表现与腹主动脉瘤更接近(与胸主动脉瘤比较),因此推测其破裂的危险与直径相当的腹主动脉瘤相似。1935—1945 年的一项 7 642 例的尸检研究中,发现胸腹主动脉瘤 7 例,其中 4 例破裂。患者表现为弥漫性动脉粥样硬化,并可能因冠状动脉或脑血管病变导致死亡。

大部分胸腹主动脉瘤患者无临床症状,偶可出现上腹部或左上腹不适。患者左侧卧时可能出现背部或胁部疼痛。若影响到椎体的前表面可导致神经根病。还可能出现脏器动脉栓塞,但由此而导致的缺血或梗死并不常见。间歇性跛行患者的主动脉或髂动脉或更远端的动脉可能存在闭塞性动脉粥样硬化。动脉粥样硬化性动脉瘤常见附壁血栓形成,成为外周血管栓塞的主要栓子来源,可导致远端血管的闭塞。若动脉瘤的胸段破裂通常破入左侧胸腔,形成胸腔积血;腹段破裂则可破入后腹膜、下腔静脉或十二指肠。

(五)腹主动脉瘤

在美国,每年大约 15 000 人死于腹主动脉瘤。

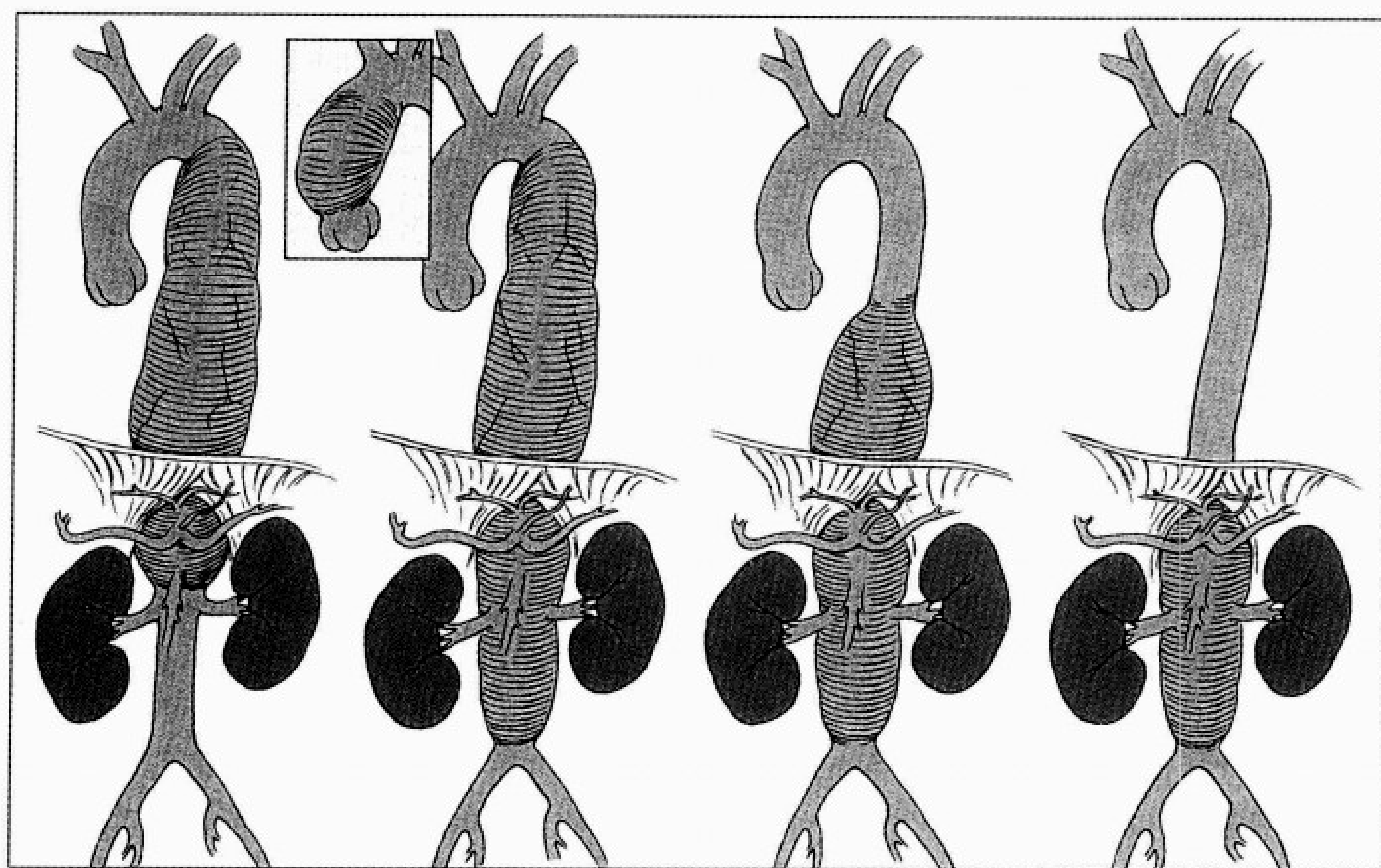


图 98-3 胸腹主动脉瘤的分型

Ⅰ型动脉瘤：左锁骨下动脉至腹主动脉大部分受累，但未累及肾动脉。Ⅱ型动脉瘤亦起自左锁骨下动脉，但累及至腹主动脉的肾动脉起始部远端。Ⅲ型动脉瘤起始部位偏下，与Ⅰ、Ⅱ型动脉瘤比较，累及降胸主动脉部分较少，而腹主动脉受累范围较大。Ⅳ型动脉瘤起自膈肌水平以下，通常扩展至腹主动脉的肾动脉起始部远端。摘自：Crawford，Coselli

尸检中腹主动脉瘤的发生率为1.8%～6.6%，据此估计每10万例中，每年有15～37例。腹主动脉瘤发病率随年龄增加而增加，40～49岁年龄段每10万例中，每年约有2.1例，但在>80岁年龄段中该数值升至280例。此外男性的发病率为女性的2～5倍，白人高于黑人。一项尸检研究报道男性白人的发生率为4.2%，而男性黑人发生率为1.5%。在有动脉粥样硬化临床证据的患者中，腹主动脉瘤的患病率较高。例如，冠心病患者的腹主动脉瘤发生率约为5%，而在有闭塞性周围动脉粥样硬化的患者，腹主动脉瘤的发生率高达10%。

腹主动脉瘤中，90%起至肾动脉水平之下。动脉粥样硬化是导致腹主动脉瘤的主要原因，但有些学者认为它是动脉瘤的继发表现。在有关腹主动脉瘤家族聚集现象的报道中，发现有些腹主动脉瘤家族患者的主动脉壁中Ⅲ型胶原和弹性蛋白成分减少，而胶原酶活性升高。动脉粥样硬化到底是此型动脉瘤的始动因素，还是有该病倾向个体的辅因，现在还不清楚。目前认为，动脉粥样硬化是有腹主动脉瘤形成倾向患者因弹性蛋白和胶原原发性改变所致的血管损伤而出现的继发性反应。

腹主动脉瘤患者的存活率较低，因其易于破裂，且常合并冠心病。1950年，102例经体格检查或放射学检查诊断的腹主动脉瘤患者中（大部分是动脉粥样硬化性），1年、3年、5年存活率分别为67%、49%、19%。其中63%死亡于瘤体破裂。此后相关报道的数据相似。一项关于直径<6cm的动脉瘤患者的报道中，1年、3年、5年存活率分别为75%、68%、48%。而另一项关于直径>6cm的动脉瘤患者的报道中，1年、3年、5年存活率分别为48%、12%、6%。对127例不适于手术治疗的患者（主要是由于合并严重的冠心病）随访20年，结果显示死亡率为71%，其中28%是死于瘤体破裂。在其他报道中，一项长达30年的研究显示，20%腹主动脉瘤患者出现破裂，其中大部分的瘤体直径超过5cm，未治疗的腹主动脉瘤随访1

年、3年、5年生存率分别为62%、32%、19%。38%的患者死于瘤体破裂;瘤体直径>6cm患者中55%死于破裂,而直径<6cm的患者,死于破裂者为16%。在一组初始直径为3～6cm的动脉瘤患者中,动脉瘤直径平均每年增加0.4cm。

动脉瘤扩张的病理生理学进程目前尚不清楚,但研究显示其与动脉壁炎性改变以及高血压所致的弹性组织和胶原溶解有关。虽然较大的动脉瘤破裂的危险性较高,但尚难确定瘤体扩张比例与破裂危险性之间的相关性。然而扩张迅速的动脉瘤无疑更易发生破裂。有症状以及那些产生局灶或全身炎症反应的动脉瘤早期即倾向破裂,这一观点虽被广泛认同,但不易证实。腹主动脉瘤可发生于30～90岁的人群,其发生率随年龄的增长而升高,60～70岁人群的发生率明显高于小于该年龄段人群。腹主动脉瘤患者常伴发冠心病、外周动脉病变以及全身动脉粥样硬化,亦常合并高血压。高血压是否与瘤体破裂的危险性相关目前尚无定论。

动脉瘤组织中巨噬细胞异常聚集以及细胞素水平升高提示炎症反应与动脉瘤之间存在相关性。在一项对照研究中,炎性动脉瘤患者30例,对照组为60例非炎性动脉瘤患者。两组患者在危险因素、治疗方法、预后方面无显著差异。但与对照组比较,炎性组临床症状较多,血沉快,瘤体直径大,腹膜后炎性反应明显。在另一项355例已行外科修补手术的患者中,5.6%腹主动脉瘤患者的临床征象提示炎症反应,11%患者的组织学检测提示炎症反应。炎性与非炎性动脉瘤患者之间的早期、晚期手术结果无差异。

症状性动脉瘤或夹层患者,若炎症标志物CRP升高,预后较差。

1. *临床症状* 大多数腹主动脉瘤的患者可以无症状或仅表现为腹部不适、背痛,部分患者开始发觉腹部搏动。少见的表现包括:腿部、胸部及腹股沟的疼痛,食欲减退,恶心,呕吐,便秘或呼吸困难。若压迫左侧髂静脉可引起左下肢水肿;压迫左侧输尿管引起左肾积水;压迫睾丸静脉可引起精索静脉曲张。当动脉瘤进展压迫椎骨和腰神经根时,可引起下背部的疼痛并放射至大腿的后侧。胁痛放射至左侧大腿前侧或阴囊则提示左侧的生殖股神经受压;恶心、呕吐提示压迫十二指肠;压迫膀胱则引起尿频或尿急。

腹主动脉瘤的关键体征是发现腹部的搏动性包块。除非特别肥胖的患者或因肌卫未能进行仔细的体检,>4cm的腹主动脉瘤均可发现其典型的体征。体检时患者取屈膝仰卧位,可以看见或触及上腹部的搏动或脐周包块。区别腹主动脉瘤和其他主动脉周围包块需要检查者仔细触诊包块的外侧边界;腹主动脉瘤的外侧边界随心脏的收缩向外膨出。这种技巧可用于估计动脉瘤的横径。听诊时可在包块部听及杂音,但腹部杂音并非腹主动脉瘤的特异性体征,只有约40%的动脉瘤患者可听到杂音。若在腹股沟或腘窝触及搏动性的包块,则分别提示髂动脉瘤或腘动脉瘤。由于多处动脉瘤可共存,此时须高度怀疑腹主动脉瘤的存在。体检还可发现其他血管的动脉粥样硬化,如颈动脉杂音或下肢动脉搏动减弱。

腹主动脉瘤的患者伴有腹痛、体重减轻、血沉变快三联征时,高度提示为炎症型动脉瘤。1955—1985年在Mayo Clinic接受选择性腹主动脉瘤修补手术的2 816名动脉瘤的患者中,其炎症性主动脉瘤或髂动脉瘤的发生率为4.5%。与非炎症性粥样硬化性动脉瘤相比,炎症型动脉瘤的患者多有症状(66% vs 20% $P<0.000\ 1$),体重减轻(21% vs 10%,$P<0.05$),血沉加速(73% vs 33%,$P<0.000\ 1$)的发生率更高,手术死亡率亦增加(7.9% vs 2.4%,$P<0.002$)。

2. *超声检查* 考虑到腹主动脉瘤的发病率和死亡率,如何用最经济的检查提高检出率是个重要的卫生经济学难题。1997年英国开始一项大规模的人群调查研究,67 800名65～74岁的男性人群随机分为两组:33 839名接受腹部超声检查,对照组33 961名则不接受超声检查。直径超过3cm的男性动脉瘤患者平均随访(复查超声)4.1年,当发现动脉瘤直径达到5.5cm,增长的速度>1cm/年或出现症状时则接受外科手术治疗。超过27 000名(80%)的男性接受了超声检查,1 333名发现有动脉瘤。检查组动脉瘤相关性死亡65例(绝对风险0.19%),对照组113例(0.33%)(提示相对风险下降42%;95%可信区间为22～58,$P=0.000\ 2$),包括检查组总体风险下降53%(95% CI 30～64%)。择期手术术后30d内的死亡率为6%(24/414),与此相比急诊手

术则为37%(30/81)。在这4年中,检查组腹主动脉瘤相关性死亡比对照组下降47例,但支出增加220万英镑(约350万美元)。进行约6%的折扣等调整后,检查每例患者的平均花费增加63.4英镑/98美元(95%CI,£53.3 to £ 73.5/$84 to $116)。4年中,因筛查增加的风险-效益比为£28,400($40,000)/(生命-年),约合质量调整后£3.6万($/57,000)/(生命-年)。10年后,这一数字下降到约£8 000($12 500美元)。

3. *动脉瘤破裂*　腹主动脉瘤的破裂常常造成极其严重的临床后果。尽管外科技术有了长足的进步,但由于动脉瘤破裂后引起急性循环衰竭,常常来不及及时治疗(除非特殊情况),因此死亡率很高。患者常表现为腹部或背部剧烈疼痛,且疼痛性状常发生改变。动脉瘤可破入后腹膜、腹腔或胸腔,根据破裂的广度和血液丢失在血管外腔的多少,出现低血压、心动过速、皮肤苍白、大汗或重度休克等症状。若动脉瘤破入十二指肠可造成主动脉十二指肠瘘,从而引起急性胃肠道出血。当患者出现急性胃肠道出血,并在体格检查时发现腹主动脉瘤的体征时必须考虑这种情况的可能。动脉瘤亦可破入下腔静脉或髂静脉造成动静脉瘘,可迅速引起下肢肿胀或高排的充血性心功能衰竭。

4. *外科和内膜移植修复*　在过去的10年间,英国政府(UK)和退伍军人管理局(VA)对直径在4.0~5.4cm的肾下型腹主动脉瘤的患者进行了早期干预和择期手术的随机试验比较。根据试验方案,随机的非手术组仅在连续的影像学检查发现动脉瘤的直径>5.4cm时才进行择期手术。UK的试验中女性患者占17%,而VA中仅占0.8%。手术后30d的死亡率(UK,5.4 %;VA,2.1 %)在与其他的多中心的研究相比是具有竞争力的。UK试验中有27例进行了内膜移植(4.8%),VA试验中只有2例。

在VA试验组,平均随访9.9年,早期动脉瘤修复对于动脉瘤引起的死亡或全因死亡的发生并没有显著益处。1998年,UK试验组,在进行4.6年的随访后亦得出相似的结论。然而UK的手术组在8年中的死亡率低于非手术组($P=0.03$),这可能与早期手术组的较高的戒烟率相关。VA试验中每年的动脉瘤破裂发生率可忽略(0.6%),而在UK试验中则为3.2%。在UK试验中,破裂更多出现在女性(可能性比4.0,95% CI 2.0~7.9;$P<0.001$),死亡的女性患者中14%死于动脉瘤破裂,而男性则为4.6%($P<0.001$)。在UK试验组中对瘤体破裂的危险性无影响,而在两个试验组中对长期死亡率亦无影响,提示仅动脉瘤的大小当直径>5.5cm时须进行手术干预。由于发现动脉瘤的增大,两个试验中非手术组超过60%的患者接受了动脉瘤修补手术,包括VA试验中81%的动脉瘤的直径为5.0~5.4cm。

5. *血管内修复*　1991年Parodi等首先报道经股动脉导管修复肾下型腹主动脉瘤,为这些常规外科手术治疗具有高风险并发症的患者带来另外的选择。在其后的10年,各种支架及输送系统相继问世,上述装置均须切开股总动脉置入鞘管。另外,若由于髂外动脉的直径较小或太弯曲,经股动脉的鞘管置入较困难时,须行腹膜外切口作为股动脉插管的临时通路。血管内修复术采用局部麻醉,避免了创伤较大的腹膜后手术,为那些具有严重的心肺疾病、高龄、严重的肥胖、腹部埋藏有维持生命仪器及有腹部外科手术重建史的患者提供了选择。

为了维持稳定性和避免扭曲,多数的支架是由金属编织成外在支架网包裹内在纤维支架构成的。支架由一侧的股动脉进入到指定的主动脉干或一侧髂动脉,另一侧髂动脉使用独立的输送系统经对侧股动脉进行定位。传统的技术需要肾动脉下有足够正常主动脉节段,但现在的新系统具有的倒刺牵引勾可保证支架牢固的结合在肾动脉的上方的主动脉。为了避免支架的纤维结构影响肾动脉的开口,肾动脉下须保留至少1~1.5cm的直径不超过28mm的主动脉节段。由于女性患者主髂动脉的直径通常较男性小,且更多出现成角改变,这对于女性患者是一个挑战。

血流进入动脉瘤的外囊中,称之为腔内漏,是内膜支架修复术的重要并发症。Ⅰ型腔内漏是由于近段或远段的血管功能不全,使囊内高压而破裂。此时一旦发现,必须使用血管内延长袖修补或进行外科手术治疗。Ⅱ型腔内漏是由分支血管退行性变引起(如腰动脉或远段的肠系膜动脉),在支架置入术后有40%的患者可能发生。采用

选择性动脉栓塞可以纠正这种改变，但在18～36个月的随访中发现，一半以上的腔内漏可自行闭合，而且若持续存在并不增加破裂的风险。Ⅲ型腔内漏是由于支架本身的结构缺陷、撕裂或破裂引起。和Ⅰ型一样，由于具有潜在的动脉瘤延迟破裂的风险，必须立即进行手术修补。Ⅳ型腔内漏较为罕见，通常由于支架的高孔性并经孔隙弥漫性涌漏，常发生在置入术后的30d内。由于潜在的腔内漏风险，血管内支架置入术后每6～12个月进行影像学随访是值得推荐的。

腹主动瘤血管内膜支架修复术后的其他并发症还包括分叉支架置入后髂动脉分支的闭塞、支架邻近部位动脉的进行性膨大等。通过连续的影像学研究发现这些并发症在术后1年的患者中的发生率为13%，2年为21%，3年为19%。所有的并发症随着置入术后随访时间的延长的明显的增加。

6. 伴随的冠状动脉疾病 冠状动脉疾病是动脉瘤手术中心脏事件和死亡最重要的危险因素。由于手术死亡率主要与心肌缺血相关，因此建议在进行腹主动脉瘤切除术前，进行冠状动脉的血运重建。目前还没有精心设计的试验来比较单纯腹主动脉瘤外科修补术和术前心肌血运重建术＋修补术的患者获益。尽管如此，我们还是得尽力在术前使用无创的检查方法发现高心脏风险的患者。广泛心肌缺血的异常发现可能督促医生及早行血管造影术以明确冠状动脉疾病性质并判断其左心室功能。此后根据症状、血管造影的结果和其他危险因素决定是否进行冠脉重建术。因此，当存在左主干病变、3支主要血管狭窄均＞70%并伴有左心室功能受损或有活动性心绞痛者，须在动脉瘤的手术前进行冠脉血运重建术。

三、主动脉粥样硬化

(一)病理解剖基础

主动脉粥样硬化的病理学证据在西方社会较常见。通常危险因素有吸烟、糖尿病、高血压、高胆固醇血症、肥胖、久坐的生活方式以及新的危险因素如血浆半胱氨酸、C反应蛋白水平升高。粥样硬化的发病机制在第44章讨论。

动脉粥样硬化最常发生在腹主动脉的肾下段，患者可无症状或出现间歇性跛行，严重肢体缺血、粥样硬化性栓塞。动脉粥样硬化亦常发生在头臂动脉、颈动脉、锁骨下动脉的起始部及主动脉弓，腹主动脉的腹部上段及降胸主动脉则较少累及。

(二)粥样硬化栓塞

富含胆固醇的血栓或主动脉表面形成的原位血栓引起的栓塞常常发生在有严重动脉粥样硬化的患者。动脉粥样硬化性栓塞可自发产生，但更多发生在外科手术或动脉造影的操作如冠状动脉或外周动脉的导管介入操作以后。在一项71例尸体解剖的回顾性研究中，生前有动脉造影史的患者胆固醇性栓塞的发生率为27%，而与之年龄和疾病相匹配的对照组(无冠状动脉造影史的患者)胆固醇性栓塞的发生率为4.3%。动脉粥样硬化的严重程度是这一并发症的最重要的预示因素。在一项4 587例心脏导管术的回顾中，发生7例临床胆固醇性栓塞(0.002%)；在另一组3 733例的心脏导管检查术、血管成形术和主动脉内球囊反搏术中则发生了8例(0.002%)。但经肱动脉入路的患者，无一例发生栓塞。在一项7 621例接受导管术患者的研究中，41例(0.54%)存在动脉粥样栓塞的组织学证据，但均未出现临床并发症。

抗凝药和溶栓药是否会加重动脉粥样硬化栓塞相关的“蓝趾综合征”尚有争论。尽管在房颤的高危人群中，常存在大动脉复杂斑块，但在此类患者抗凝治疗的临床试验中，鲜有上述并发症的报道。

动脉粥样硬化性栓塞的患者具有典型的心绞痛、心肌梗死、短暂性脑缺血发作(TIA)、卒中、间歇性跛行或周围性坏疽病史。其临床症状和体征多变，与动脉粥样组织起源的数量、大小、位置及受累的组织相关。较大的栓塞可引起严重后果，如急性肢体缺血，而小的栓塞则可通过轻度的局部体征或临床症状提示有全身疾病，包括发热、体重减轻、食欲减退、肌肉疼痛、头痛、恶心、呕吐、腹泻等。偶尔，这些表现也提示血管炎、感染性心内膜炎或恶性肿瘤的可能(表98-2)。皮肤病变最常见，可出现足趾发蓝、坏疽、网状青斑或出现小瘤等(图98-4)。但动脉粥样硬化性栓塞侵犯双侧肢体，通常可判定是主动脉病变，而当仅单侧肢体病变时，则难以判断是髂股动脉或其近端亦或是其远端

的动脉病变。



图 98-4　动脉粥样硬化性栓塞累及足部的典型表现

足部侧面可见网状青斑，伴数个足趾发绀。注意该患者双侧足跟损害，提示栓子起源于主动脉分叉之上

表 98-2　动脉粥样硬化的临床表现

体质	发热 体重减轻 周身不适 食欲减退
皮肤	足趾发绀 指(趾)坏疽 网状瘀斑 结节
肾脏	顽固性高血压 肾功能衰竭
神经系统	一过性脑缺血发作(TIA) 一过性黑矇 脑卒中 Hollenhorst 斑
心脏	心肌梗死 心绞痛
胃肠道	腹痛 肠出血 肠系膜缺血 胰腺炎

引自：Adapted from Bartholomew and Olin. With permission

当动脉粥样硬化性栓塞发生于主动脉弓、颈动脉或椎动脉时可引起卒中、TIA、一过性黑矇、失明、头痛、意识错乱、器质性脑综合征、头晕、脊髓梗死。视网膜动脉栓塞时，眼底检查于动脉分叉处可见黄色、可折射的动脉粥样硬化性 Hollenhorst 斑。经食管超声心动图可明确主动脉粥样斑块特定的形态学特征，如斑块的厚度、溃疡或活动因子的存在，从而预示中枢神经系统缺血事件的风险。

当动脉粥样硬化性栓塞起自肾上的主动脉可累及肾脏，使多支小动脉阻塞和肾节段缺血萎缩。这种小动脉闭塞性疾病可引起急进型高血压、镜下血尿或肾功能衰竭。在病理学上，双面的胆固醇结晶可阻塞叶间动脉和入球小动脉(直径150～200μm)，同时异物反应可导致小血管阻塞、降低肾小球滤过率、激活 RAS 系统，使血压急剧升高。在数周或数月内即可出现多种模式的肾功能不全，并进展为不可逆的需要透析的肾功能衰竭。鉴别诊断包括肾动脉狭窄、肾动脉血栓、感染性心内膜炎、血管炎(如结节性多发性大动脉炎)及其他引起急性肾功能衰竭的原因。没有单独的一项实验室检查能立即诊断，如血沉增快、白细胞增高伴嗜酸性粒细胞增高、贫血在许多系统性疾病中均很常见。当肾脏受累时，早期即可表现血尿素氮和肌酐升高，尿沉渣也可出现异常。当胰腺或肝脏受累时，表现为血清淀粉酶或肝转氨酶的升高。肌酸磷酸激酶和醛缩酶的升高提示累及肌肉。通常此时不需要进行肾活检，但进行该检查有利于发现小血管内病理性的针状胆固醇结晶。动脉栓塞硬化性肾疾病的预后不佳，在一项研究中死亡率达 81%(179/221 名患者)，最常见的死亡原因为心脏、肾脏或多脏器功能衰竭。

治疗：治疗措施难以逆转损伤，因此治疗重点是防止继发的缺血性事件。若能明确栓塞的起始部位，则可通过外科手术、血管成形术或支架置入分离或置换主动脉的受累节段。治疗措施还应包括缓解缺血脏器的症状和减少危险因素以延缓粥样硬化疾病的进展和促进斑块的稳定。若栓塞累及下肢，须进行肩部缺血性溃疡的处理，若出现坏疽则须截肢。当出现顽固性疼痛时，可进行交感神经切除术，但目前尚有争论。一旦出现肾脏动

脉栓塞，必要时须行透析治疗，并用药物控制血压。

动脉粥样硬化性栓塞的最佳抗栓治疗（抗凝、抗血小板或二者联合）目前尚未确定，但这些药物可降低心血管缺血事件的风险。在非随机的观察研究结果和冠心病治疗证据中均有降脂治疗有效的病例报道，指出 HMG-CoA 还原酶抑制药（他汀类）可增加斑块的稳定性。

一直主张用手术或血管内膜治疗移除粥样硬化性栓塞的来源，尤其是髂动脉段的栓塞。最常见的肾下型动脉栓塞性疾病是进行主动脉-髂动脉或主动脉-股动脉旁路移植的指征。肾上主动脉置换术由于围手术期致残率与死亡率较高，仅对于生命垂危的患者考虑此手术。亦有报道采用动脉内支架覆盖粥样斑块并阻止进一步栓塞。不宜行动脉置换的病人，可行股总动脉结扎并行解剖性旁路术以防止下肢更远端部位再发缺血，但不能避免肠道和肾缺血。目前还没有很好设计的对照研究比较动脉粥样栓塞患者的非手术治疗和手术治疗的效果，当动脉粥样硬化弥漫性分布时常常难以确定栓塞的部位。

（三）主动脉弓的动脉粥样硬化

胸主动脉的粥样硬化是发生或再发卒中、冠脉事件和死亡的强预测因子。粥样斑块的厚度和形态（突起、溃疡、活动度）与卒中的发病率相关（表 98-3）。这种联系是粥样硬化机制直接影响还是脑血管的病变的反映目前尚未定论。

表 98-3 与主动脉粥样硬化斑块相关的缺血性血管事件

	复发性脑梗死		任何血管事件[1]	
斑块厚度（mm）	随访（人-年）	发病率（事件/每 100 人-年）	随访（人-年）	发病率（事件/每 100 人-年）
<1	359.3	2.8	354.0	5.9
1～3.9	312.6	3.5	308.2	9.1
≥4	92.4	11.9	88.4	26.0

（1）包括脑梗死、心肌梗死、外周血管栓塞以及源于任何血管原因的死亡

（2）引自：the French Study of Aortic Plaques in Stroke Group. With permission

（四）主髂动脉闭塞性疾病

肾下主动脉和髂动脉均可发现粥样硬化闭塞性病变，伴或不伴腹股沟下血管动脉粥样硬化。孤立的主髂动脉的粥样硬化多发生于吸烟的年轻人。其中大约一半的患者为女性，较多患者血管造影显示为主动脉、髂动脉、股腘动脉的内径减小，呈“主动脉发育不良综合征”。这些病变常局限于主动脉分叉处。男性患者通常年龄较大，表现为弥漫性病变（Ⅱ型累及主动脉、髂总动脉的主干和分支；Ⅲ型累及腹股沟韧带上下的广泛病变）。病变局限于远端主动脉和髂总动脉时（Ⅰ型），由于广泛侧支的存在则很少引起远端肢体缺血。典型的临床表现为 Leriche（勒里什）综合征，其三联征为：腰部、臀部、大腿部受累的间歇性跛行（常被误认为腰部或臀部的关节退行性变性）；阳萎（主髂动脉闭塞的男性中30%～50%可发生）；下肢萎缩，上述征象提示长期轻度缺血。股动脉搏动常减弱或不能触及，但静息时踝-臂指数可正常。活动后踝动脉收缩压的下降可证实有血流动力学意义的狭窄。

治疗：主动脉粥样硬化性栓塞症的患者其治疗措施包括改善症状（如跛行或肢体缺血），提高生活质量和减少所有的心血管危险因素。后者包括其他系统性或周围性动脉粥样硬化性疾病的所有治疗措施。

一旦出现严重的肢端缺血或跛行并影响生活方式时应该考虑进行导管介入治疗以缓解动脉闭塞。然而这一观点还存在争议，共同的认识是主髂动脉栓塞症不像腹股沟下周围动脉疾病那样对运动或药物已酮可可碱或西洛他唑治疗的反应好。由于经皮导管介入治疗采用局部麻醉，可避免开腹手术，缩短住院时间，降低费用，缩短康复

时间，降低近期致残和致死率，因此已基本取代外科的再血管化治疗（如血管内膜剥脱术、主动脉-髂动脉或主动脉-双侧股动脉旁路移植术）。

跨大西洋社会间用药评议小组把主髂动脉闭塞性疾病的患者分成四种类型。血管内治疗适用于A型损害，外科治疗适用于D型损害（表98-4）。随着工艺的发展，尽管还没有足够的证据强烈推荐，除非闭塞病变延伸至股总动脉，对B型或C型损害的患者并有临床指征需要进行血管再通者，可尝试进行血管成形和支架置入术。主-髂动脉损伤的外科再血管化治疗，其5年内通畅率在74%～95%，与导管介入治疗疗效相似，但并不优于导管介入治疗。一项对486例髂动脉支架置入术患者的多中心研究证实，随访1年临床受益率为91%，2年为84%，43个月的随访为63%，血管造影通畅率为92%。

表98-4 主髂动脉粥样硬化形态学分型

A型
·髂总动脉(CIA)或髂外动脉(EIA)(单侧或双侧)的单支狭窄＜3cm(单侧或双侧)
B型
·长度3～10cm的单发性损伤，未扩展至股动脉(CFA)
·CIA和(或)EIA 2处狭窄，狭窄长度总和＜5cm，且未扩展至CFA
·单侧CIA闭塞
C型
·CIA和(或)EIA双侧狭窄，狭窄长度5～10cm且未扩展至CFA
·单侧EIA闭塞，未扩展至CFA
·单侧EIA狭窄，扩展至CFA
·双侧CIA闭塞
D型
·弥漫性多处单侧狭窄，累及CIA，EIA和CFA(通常＞10cm)
·单侧闭塞，累及CIA和EIA
·双侧EIA闭塞
·弥漫性疾病，累及主动脉和双侧髂动脉
·腹主动脉瘤患者出现髂动脉狭窄，或需要行主动脉或髂动脉手术的其他损害

引自：the Transatlantic Inter-societal Consensus (TASC). With permission

四、主动脉末端的急性阻塞

病因学：终末主动脉突然阻塞的原因可能是在动脉瘤或者动脉粥样硬化病变的基础上出现大的鞍形栓子、创伤、夹层或原位血栓形成。大部分可导致终末主动脉阻塞的栓子（鞍形栓子）来源于二尖瓣狭窄、房颤、急性前壁心肌梗死或感染性心内膜炎患者的心内血栓血栓，或外周静脉装置从右到左心内分流的矛盾血栓。动脉粥样硬化狭窄部位发生血栓栓塞性阻塞，侧支灌注通常足以避免急性肢端缺血。由于腹主动脉瘤血栓形成而导致的急性主动脉阻塞远少于腘动脉瘤。

1. 临床特征 不同于进行性阻塞，主动脉末端或髂总动脉血流急性完全性或次全性阻塞可迅速危及生命或患肢。尽管由于侧支的不同而临床症状各异，但是特征性的综合征是腰部、臀部、会阴、腹部和腿突发剧烈疼痛。从脐周到足出现弥漫性发绀，下肢苍白、冰冷、麻木、感觉异常、瘫痪。除非循环迅速地恢复，否则下肢脉搏消失，肌肉坏死产生肌红蛋白尿、肾功能衰竭、酸中毒、高钾血症甚至死亡。

2. 处理 与慢性主动脉堵塞相比，急性主动脉堵塞需要立即进行血运重建。最合适的治疗方案取决于病因和防止栓塞复发。经股动脉导管血栓切除术可以去除远端血管的大量栓子。即使行血运重建恢复循环，死亡率仍然很高，并与潜在的疾病有关。

五、主动脉夹层

主动脉夹层如果不进行早期诊断积极治疗，死亡率极高。症状和体征多变且为非特异性的，夹层的初诊漏诊率高达40%，有相当比例的患者是死后才确诊的。很少有其他疾病像主动脉夹层一样，需要如此迅速的诊断和治疗，因为未经治疗的夹层在第一个48h死亡率接近1%/h，14d接近80%，3个月为90%。

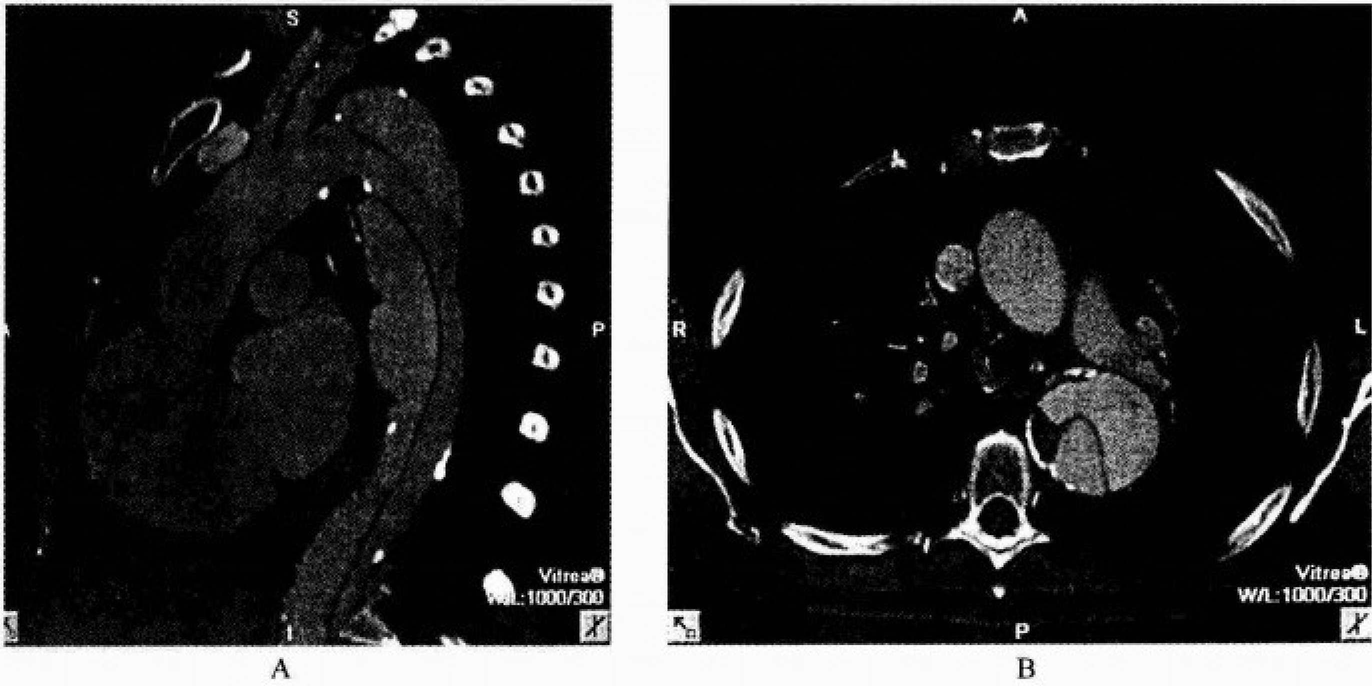
主动脉夹层在发病后的2周内是急性期，当症状持续更长则为慢性期。主动脉夹层的分类见表98-5，最简单的区分是看起始于左锁骨下动脉的近端还是远端，前者建议早期外科干预，后者可行药物或血管内膜治疗。

表 98-5 主动脉夹层分类

DeBakey		Stanford	
Ⅰ型	升主动脉、主动脉弓、降主动脉	A型	累及升主动脉的所有主动脉夹层
Ⅱ型	升主动脉	B型	起始自左锁骨下动脉开口远端的主动脉夹层
Ⅲ型			
A.	降主动脉至横膈膜水平		
B.	降主动脉至横膈膜水平以下		

发病机制：初始时内膜撕裂，真腔的血流进入主动脉的中膜或外膜，形成假腔，真假腔间由一内膜片分隔。在部分病例中，内膜穿孔前有壁内血肿。夹层可向近端（逆行）或远端（顺行）扩展，导致主动脉的分支狭窄或堵塞。其中向远端撕裂较少见。螺旋状的撕裂使主动脉部分分支的血供来源于真腔，部分来源于假腔（图 98-5），或者高压腔压迫低压腔。

主动脉夹层起始于升主动脉的占 65%，主动脉弓的占 10%，降主动脉（左锁骨下动脉以下）占 20%，更远端的占 5%。假腔可终止于主动脉的任何位置或是髂动脉、股动脉，有时有多个撕裂内膜片及多个破入口。假腔可发生逆行剥离、血栓闭塞，形成假性动脉瘤，压迫或破裂。也可合并冠状动脉口堵塞、主动脉瓣关闭不全或心脏压塞。



A B

图 98-5

A. 磁共振血管造影（MRA）图像用大信号强度投影（MIP）处理后显示起自左锁骨下动脉远端的主动脉夹层（B 型），并沿整个降主动脉盘旋撕裂。B. 轴向割面显示近端降胸主动脉内的真腔与假腔

未治疗的近端主动脉夹层患者一年存活率小于 10%，大多数在 3 个月内死亡，主要的死因为急性主动脉瓣关闭不全、主要分支血管的堵塞或者破入心包、纵隔、左侧胸腔。对 527 例主动脉夹层病人随访 20 年发现，30%的患者最终死于主动脉瘤破裂。

主动脉夹层男性的发病率高于女性，比率约为 2～5∶1，多发生于 60～79 岁。高血压是主要的危险因素。在主动脉夹层的国际登记 International Registry of Acute Aortic Dissection 中可以了解到，289 例近端主动脉夹层病人中的 194 例（69%），175 例远端主动脉夹层病人中的 132 例（77%）有高血压病史，和 Mayo 临床研究的结果相近。其他的疾病如马方综合征，二叶式主动

脉瓣、Ehlers-Danlos综合征、Turner综合征、Noonan综合征、主动脉瘤、主动脉环扩张，其中不少伴有主动脉囊性中层坏死。40岁以下的主动脉夹层的病因主要是马方综合征和妊娠。因为导管操作不恰当引起的医源性损伤大约占5%，通常累及降胸主动脉或腹主动脉。滥用可卡因是另一个诱发因素。

临床症状：主动脉夹层的主要表现是突发胸部或后上背部疼痛，典型的是撕裂样疼痛（表98-6）。在国际档案中，73%以上的患者有胸痛，79%是A型夹层和63%为B型夹层。在一项大型研究中，无痛性夹层仅15%。疼痛消失而后复发时要考虑主动脉将要破裂。

表98-6　主动脉夹层的临床特征

	近端（Ⅰ，Ⅱ，A型）调查者（参考文献）				远端（Ⅲ，B型）调查者（参考文献）			
临床特征（%）	Crawford（n=229）	Hagan（n=289）	Fradet（n=156）	Spittell（n=102）	Crawford（n=317）	Hagan（n=175）	Fradet（n=103）	Spittell（n=66）
胸痛	66[a]							
背痛	N/A[a]	79	51	59	79[a]	63	43	29
腹痛	N/A	47	18	12	N/A	64	42	52
脑血管意外	7	22	7	8	N/A	43	14	15
肾功能不全	10	6	6[b]	2	3	2.3	N/A	0
休克	N/A	N/A	N/A	N/A	12	N/A	N/A	N/A
主动脉关闭不全	55	13	18	3	N/A	1.5	3	1
破裂	4	44	11[a]	16	N/A	12	N/A	0

N/A = 未发生；引用文献未提供相关信息；相关信息没有进行近端和远端的分类

心血管临床表现：在近端主动脉夹层的患者中，18%～55%有主动脉瓣关闭不全。在国际注册中，44%近端主动脉夹层患者出现主动脉关闭不全的舒张期杂音，而远端主动脉夹层者仅有12%。主动脉破裂后，第二个主要的死因是由于主动脉根部、瓣环、瓣膜扩张引起的急性重度主动脉关闭不全。大多数主动脉夹层的患者血压升高，但有3%～18%的患者出现休克，有时继发于夹层撕裂至冠状动脉、急性心肌梗死、左心功能不全、急性重度主动脉瓣关闭不全、心脏压塞或主动脉破裂。逆行撕裂、假腔压迫或低血压可引起冠状动脉的灌注减少。在一项系列研究中发现，近端主动脉夹层患者中，有38%的患者的左、右上肢的血压和脉搏不同。脉搏突然消失可影响到颈动脉、锁骨下动脉、腋动脉、桡动脉、尺动脉或股动脉，据报道20%患者出现急性肢体缺血。

神经学表现：15%～20%的主动脉夹层患者出现神经受损，由于夹层扩展到颈动脉、椎动脉，大约有10%的患者出现短暂性脑缺血或卒中。在国际档案中，有13%近端主动脉夹层、4%远端主动脉夹层的患者出现晕厥。脊髓的循环中断可导致截瘫。少见的神经学异常包括Horner综合征、声嘶、缺血性神经障碍。

诊断：因为主动脉夹层的临床表现千变万化，容易和其他许多疾病混淆，为了及时诊断，应对主动脉夹层保持高度警惕。应行简单的诊断性检查以排除引起症状的其他原因。应当做心电图以排除急性心肌梗死，给主动脉夹层患者用溶栓药会增加死亡率。在国际档案中，427例患者中有12.4%患者的X线胸片是正常的，但该检查有助于排除其他原因引起的胸痛，例如气胸。在夹层患者中，最常见的征象是纵隔影增宽，胸腔积液，

或>10mm分离的主动脉内膜钙化。

用以确诊夹层及起源和终止点定位最常用的方法是电脑断层(CT)、经食管超声心动图(TEE)和磁共振(MRI)。CT造影诊断主动脉夹层的主要诊断标准是腔内膜瓣将管腔分隔成两个充盈的腔。这个方法的敏感性93%~100%,特异性87%~100%。下列因素可影响诊断的准确性:造影剂显影不足,内膜片的无法显示,主动脉腔内近似内膜片的伪影,将邻近血管或突出的主动脉窦误认为内膜片,肺不张,胸膜增厚,假腔内血栓。多排CT扫描采集图像更快,可采集不同厚度的层面、进行三维重建,减弱螺旋伪像,需要造影剂的量较少,克服了许多缺点。

MRI诊断主动脉夹层的敏感性和特异性分别是95%、100%。这项技术可以确定夹层的范围和撕裂的入口;可以明确从主动脉弓发出的血管的解剖,内脏血管,髂动脉和股总动脉;可以测定真腔和假腔内的血流速度。当假腔内血栓闭塞时,夹层可能被误诊为动脉瘤。该检查的缺点是完成图像采集需要30~60min,且置入电子器械的患者不适合行该检查。在另一方面,一个很有潜力和应用前景的手段是利用磁共振引导血管内膜介入治疗(开窗术、支架置入术)。

另一项较好的无创性诊断方法,经食管超声心动图,可快速显示主动脉多平面图像,评估血流动力学改变。这项检查可以在患者达到急诊室后立刻进行,敏感性接近98%、特异性为63%~96%。局限性是冠状动脉、主动脉弓无法显示若夹层扩展到内脏血管和髂动脉时无法检测,主动脉弓近端是一个盲区,而且这项检查的质量依赖于检查者。

血管造影曾是诊断的金标准,可以准确的判断撕裂的部位,区别真假两腔,主动脉瓣关闭不全的程度,清楚地显示主动脉的分支。敏感性、特异性分别为88%、94%。当假腔内有血栓或是环周剥离时,准确性会下降。需要注射造影剂,侵入性检查,以及导管室准备的延误使导管造影仅能用做次要诊断方法。

血管内超声使用高频探头,是一个很有前景的技术,可以准确地判断撕裂及扩展范围,评估分支血管。这个方法可以有效的区别主动脉夹层和穿透性粥样硬化溃疡,但是目前尚未广泛应用。

鉴别诊断:急性或慢性主动脉夹层须与心肌梗死、不伴夹层的胸主动脉瘤、肌肉骨骼肌痛、纵隔肿瘤、心包炎、胸膜炎、气胸、肺动脉栓塞、胆囊炎、输尿管结石、阑尾炎、肠系膜缺血、肾盂肾炎、休克、一过性脑缺血、肢端缺血鉴别。由于鉴别诊断范围较广,当考虑主动脉夹层的诊断时,需行客观检查。有高血压病史的患者24h内的转移性胸部及背部疼痛高度提示主动脉夹层。

治疗:主动脉夹层的治疗包括降低血压及心室收缩期主动脉内压力的变化速率(dP/dt),止痛,选择性的外科或血管内介入手术。血压和心率均参与施加于主动脉壁上的剪切力,是主动脉夹层的发展的主要因素。减低心室收缩的速度可以延缓夹层的扩展。β肾上腺素阻滞药例如静脉用艾司洛尔,普萘洛尔,美托洛尔是一线治疗药物,可以和硝普钠同时使用降低血流动力学压力。另外一个方法是静脉给予α、β受体阻滞药拉贝洛尔。上述药物治疗目的是降低收缩期血压以减低负荷,但不影响器官灌注,通常降至90~110mmHg(12.0~14.7kPa)。有呼吸道反应性疾病的患者,钙离子通道阻滞药地尔硫䓬、维拉帕米可代替β受体阻滞药。

一旦诊断确定,疼痛控制,血流动力学稳定,可以考虑外科手术或血管内膜介入治疗。在一项欧洲研究中,B型夹层持续药物治疗的存活率并不低于外科手术。近端主动脉夹层(A型;Debakey Ⅰ型或Ⅱ型)药物治疗的存活率较低的:2周、5年和10年的存活率分别是43%、34%、28%。对Ⅲ型主动脉夹层外科手术和药物治疗的1年、5年、10年的存活率相近。除非有相关疾病不宜手术,近端夹层动脉瘤是行修复术的指征。对主动脉撕裂处和主动脉瘤样扩张进行血管置换是常用方法,死亡率在5%~32%。

当有主动脉瓣关闭不全或其他病理改变时,急诊复合重建术8年的存活率为40%~50%。当主动脉夹层扩展超过升主动脉到达主动脉弓时,围手术期并发症和死亡率升高,但是植入大血管和冠状动脉的手术技术目前已有改进。550例A型主动脉夹层患者中,91%接受了升主动脉置换,32%进行主动脉根部置换,在手术修复的患者中,12.6%接受全主动脉弓置换。总死亡率是27%(<70岁的患者总死亡率为23%,>70岁的

患者为 38%，$P=0.003$）。

对主动脉夹层存活的患者来说，β受体阻滞药和严格控制血压是治疗的基石。不管最初的处理方案如何，每 6～12 个月复查 MRI 或 CT，检测主动脉的内径、撕裂的程度及修复的状态。综合临床表现或影像学改变了解夹层撕裂程度或主动脉内径来决定是否行外科修复，因为假腔的扩大和最终破裂是最常见的死因。漏、破裂、组织缺血、主动脉内径超过 5cm、治疗后仍继续撕裂、持续疼痛、血压控制不好均是修复的适应证。

于夹层入口置入血管内支架堵塞假腔，防止胸主动脉夹层向远端撕裂，但这项技术治疗 A 型患者的经验比 B 型夹层少。置入辅助支架以保证分支血管的通畅。在一项 23 例患者的研究中，30d 的死亡率是 16%，但在随访 13 个月后无新增死亡病例。手术操作包括真假腔中隔开窗术，使两腔压力相同。随着血管内技术的提高，其治疗地位也相应提高。

(一)主动脉穿透性溃疡

主动脉穿透性溃疡是指粥样硬化溃疡病灶使内弹力层断裂，并侵蚀入血管中层，在某些情况下可能引起主动脉夹层，假性动脉瘤形成，壁内血肿，或破裂或出现与上述损伤相似的病理改变。在 684 例疑为主动脉夹层患者主动脉造影图中，穿透性溃疡的发生率为 2.3%。在老年高血压患者，穿透性溃疡常常造成突发背痛或胸痛。壁内血肿时管腔内无内膜片。在有夹层撕裂的内膜片部位，溃疡处的广泛粥样硬化不常见（图 98-6）。这种状况的准确诊断是至关重要的，因为，对没有并发溃疡的患者，用药物控制血压及心率效果较好。当出现血流动力学不稳定，假性室壁瘤或破裂时，需要手术，但腔内支架修复术已成功地用于患者。

(二)壁内血肿

壁内血肿形成一类特殊的主动脉夹层，这种主动脉夹层没有破口或者内膜片。这种损伤的最佳治疗还不明确，其并发症如主动脉夹层和主动脉破裂随时都有可能发生。对于这种壁内血肿的起源究竟是由于微小的内膜撕裂还是主动脉壁上血管滋养血管的破裂仍有争议。在 CT 扫描上，壁内血肿表现为主动脉壁的新月形或环形增厚，血肿腔内无血流进入。多达 17%的主动脉夹层



图 98-6 磁共振血管造影：最大信号强度投影法进行表面重建绘图显示在降主动脉远端的主动脉穿透性溃疡

患者有壁内血肿，但是只有 CT 或 MRI 才能够区别。临床进程多变，血肿可能持续存在，重新吸收后主动脉恢复正常外观，形成有破裂可能的动脉瘤，或转化为夹层。

在一项有壁内血肿的 124 例患者当中，41 例近端主动脉壁内血肿住院死亡率为 7%，83 例远端壁内血肿住院死亡率为 1%；明显低于另一组用药物治疗的患者的死亡率，该组近端壁内血肿的死亡率为 47%、远端血肿者为 13%。在最近一个报道当中，66 例壁内血肿患者中在 30d 内 45%进展为主动脉夹层，死亡率是 20%。21%的患者于其后进展为主动脉夹层，死亡率为 17%；1 年、2 年、5 年的存活率分别为 76%、73%、43%。在不考虑主动脉直径的情况之下，A 型壁内血肿容易发生进展，建议对此类患者早期行外科手术。在一项纳入 143 例患者的荟萃分析中，A 型血肿手术后死亡率是 14%，而非手术治疗组的死亡率是 36%，外科手术患者相对危险度降低 75%（95% CI 57%～98%）（$P<0.02$）。B 型血肿的患者，药物治疗的死亡率是 14%，与手术组的结果相似。

六、主动脉炎

主动脉壁的炎症可出现在非感染性疾病中，比如 Takayasu 病（大动脉炎）、巨细胞动脉炎、强直性脊柱炎、Behcet 综合征、复发性多发软骨炎、Cogan 综合征、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、

肉芽肿病、特发性腹膜后纤维化以及其他的异常。本文仅对常见的疾病详细讨论。

(一)高安病(Takayasu's disease)

Takayasu's病，即非特异性主动脉炎是用日本眼科学专家的名字来命名的，他首次提醒人们注意此类患者眼底改变。该病好发于头臂动脉，被命名为无脉病或主动脉弓综合征。典型病例的发生率在亚洲国家最高，类似的非特异性动脉炎在全世界范围内都可见到。在日本每年有接近150例的新病例，然而在美国及西欧国家发生率较低。病因不明，传染源尚不明确，此类患者每19个人中18个人分离出抗内皮抗体，此现象提示自身免疫参与本病形成机制。但此现象是非特异性的，这种抗体在血栓(性)脉管炎的患者也可发现。

1. 组织病理学　疾病活动期的组织病理学检查表现为肉芽肿性动脉炎，其改变类似于巨细胞动脉炎、血清阴性强直性脊柱炎和Cogan综合征相关的动脉炎。在疾病的后期，中层退变、纤维瘢痕化、内膜增殖、血栓导致管腔狭窄。动脉瘤发生率少于动脉狭窄，但在大动脉炎患者，动脉瘤破裂是一个重要死因。在血管造影中，90%的患者有左锁骨下动脉狭窄。右锁骨下动脉、左颈动脉和头臂干发生狭窄的频率也较高。2/3的患者会出现胸主动脉的损伤，半数患腹主动脉受累，12%患者髂总动脉受累。一半的患者会出现肺动脉炎，且可伴有肺动脉高压。

2. 临床特征　70%到80%的病例在20～30岁的时候出现症状，但也有儿童或中年发病的报道。女性比男性的易感性要高8～9倍。从早期或无脉症前期，其症状包括发热、盗汗、不适、恶心、呕吐、体重减低、出疹、关节痛、雷诺现象。可能会出现脾大、血沉加快、C反应蛋白的增高、贫血、血浆蛋白异常。

一旦动脉阻塞发展，可因锁骨下动脉狭窄出现上肢间歇性运动障碍。卒中、短暂性脑缺血发作、眩晕、晕厥提示头臂干狭窄或者锁骨下动脉窃血。最先引起Takayasu注意的视网膜病变是由视网膜缺血所致。半数以上的病例有高血压，有时是恶性的，提示肾动脉近端的主动脉狭窄或肾动脉本身受累。当有主动脉弓狭窄而无法准确测量上肢血压时，需要在下肢测量血压。

由于严重的高血压，主动脉根部扩张导致瓣膜关闭不全或者冠状动脉狭窄导致心脏改变(图98-7)。曾经报道有心绞痛、心梗、心衰的发生。临床上侧可见到心包炎，但是在尸检时常发现愈合性的心包炎。内脏动脉受累时会导致内脏缺血，主髂动脉梗阻会导致下肢间歇性跛行。腹主动脉受累最常见于印度或南美，会发生中间主动脉综合征，动脉造影时可见腹主动脉较长而平滑的狭窄伴管壁增厚。

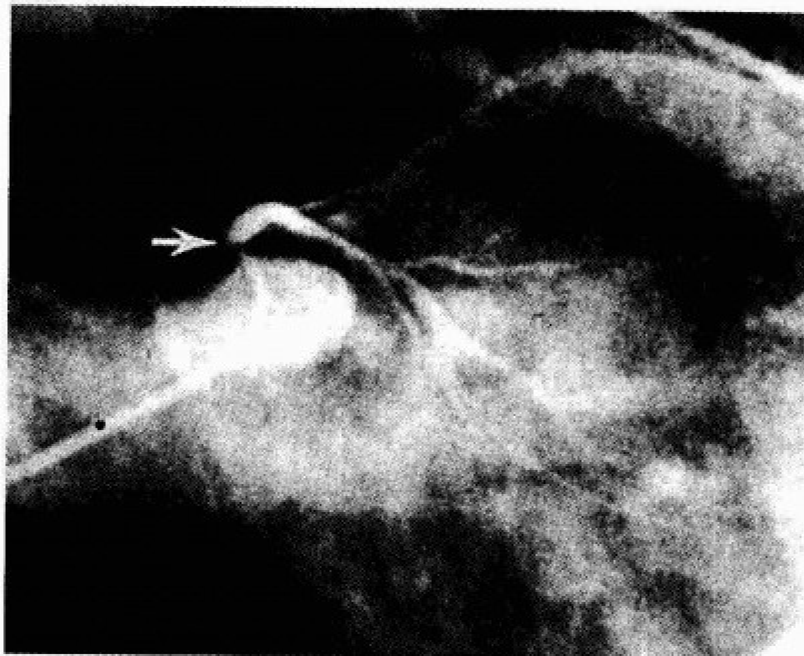


图98-7　大动脉炎的典型造影外观，呈现左冠状动脉主干开口处狭窄(摘自Jolley et al. with permission)

重症患者在诊断大动脉炎后5年期间，缺血性事件或死亡的的风险为25%～30%。那些没有缺血并发症的患者倾向于超过5～10年。严重高血压和心脏损害提示预期寿命缩短。

3. 诊断　美国风湿学会确定Takayasu病的6个主要诊断标准。40岁左右发病者要考虑与巨细胞动脉炎重叠的可能。其他的标准包括上肢跛行，肱动脉搏动的减弱，双上肢收缩压差异超过10 mmHg，锁骨下或主动脉杂音，动脉或主要分支狭窄。当6个标准中满足3项诊断的准确性较高。3/4的患者中血沉或C反应蛋白升高，但这些指标不能准确地反映疾病活动。

动脉造影可以看到较长而平滑的狭窄散在分布。动脉瘤和管腔闭塞也很常见。CT扫描可见由于中层和外层的炎症导致的血管壁增厚，MRI可以看到动脉壁的水肿，这是疾病活动的标志。对怀疑大动脉炎的患者建议行整个主动脉、主动

脉弓、髂动脉的 MRI 血管造影以胆确疾病的范围，鉴别动脉瘤，评价疾病的活动性。

4. *治疗* 在活动期用类皮质甾酮治疗可以有效的抑制炎症，免疫抑制剂和细胞毒性药物也很有效。手术治疗主要用于减轻主动脉阻塞所引起的症状，经皮血管成形术也可获良好的效果。这些治疗最好是用于急性炎性反应已受控制的患者。

(二)巨细胞动脉炎

巨细胞动脉炎(颞动脉炎、风湿性多肌痛)往往累及颅外动脉，其中约 10%～13%的病例累及主动脉。巨细胞动脉炎的峰值发病率是在晚年，由此可与其他的非特异性动脉炎区别开来。与 Takayasu's 病相似，巨细胞动脉炎可以引起头臂干动脉的狭窄、升主动脉的动脉瘤、主动脉夹层、主动脉反流。尽管巨细胞动脉炎在临床表现血管造影、病理学特征类似于大动脉炎，但本病好发于 50 岁以上的人群。最常见的临床表现包括风湿性多肌痛和颞动脉炎，任何大动脉都有可能会累及。据 Mayo Clinic 的数据表明在人群中的发病率是每 10 万人中 17.8/年，发病率可能会上升。

巨细胞动脉炎的治疗包括口服泼尼松，初始剂量为每天 40～60mg。无效(<10%)或者因减量而复发的患者，细胞毒类药物比如环孢素、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤可能有效。在一项随机、双盲试验中，在皮质类固醇治疗时，与对照组相比，加用甲氨蝶呤的复发率及皮质类固醇平均累积剂量显著降低；但另一项研究并未发现。

(三)HLA-B27 相关的强直性脊柱炎

较多强直性脊柱炎和 Reiter 综合征的患者存在主动脉炎，90%以上的患者有组织相容性 HLA-B27 抗原。主动脉受累常见于脊椎炎病史较长、合并周围关节受累的脊椎炎和虹膜炎患者，主动脉常会受到牵连。HLA-B27 抗原阳性的患者可出现主动脉根部和外周组织的炎症，表现为主动脉瓣的反流或者心脏传导异常，这些患者可能没有强直性脊柱炎。从组织学角度，此类患者的主动脉损伤与梅毒的炎症表现相似，表现为主动脉壁中层弹性组织的局限性破坏以及内膜和外膜的增厚。

(四)感染性主动脉炎

主动脉壁的原发感染是导致主动脉瘤的罕见病因，囊袋型较纺锤型常见。感染性或"真菌"瘤可继发于原已存在由其他病因导致的动脉瘤。葡萄球菌、沙门菌、假单胞菌是最常见的引起原发性主动脉感染的病原体。许多病例可能是感染性心内膜炎的并发症或由动脉导管介入术引起。固有的主动脉异常，有可能因为菌血症而感染。这种感染会产生化脓性主动脉炎，导致部分主动脉壁变薄。在这种情况之下，动脉瘤会呈囊袋型改变，并倾向易于破裂。

(五)梅毒性主动脉炎

在未治疗的 3 期梅毒的患者中，慢性密螺旋体感染可使 10%产生慢性主动脉炎，是导致死亡的首要原因，但是，尸检发现约半数此类患者有梅毒病史达 10 年以上，且未经治疗。在螺旋体感染的早期梅毒阶段，梅毒螺旋体寄居在血管滋养血管的外膜并引起炎症反应，表现为血管周围的淋巴细胞和浆细胞渗入。其后产生动脉内膜炎，导致中层坏死，弹性纤维断裂，主动脉壁变薄，而形成动脉瘤。主动脉内膜产生特征性的皱褶，其上常有动脉粥样硬化斑块。由于感染是由滋养血管传入，而升主动脉和主动脉弓的滋养血管最丰富，感染也严重。典型的梅毒性动脉瘤是囊袋型，通常累及升主动脉伴或不伴主动脉弓或降主动脉受累。由于梅毒性主动脉周围炎和主动脉中层炎使得动脉壁弹性纤维断裂而导致主动脉瘤。破裂是主要的并发症，但是动脉瘤的扩大会压迫或者侵及邻近的纵隔结构。炎症产生横向瘢痕使中层中断，夹层较少见。

主动脉受累可能没有症状或者有主动脉反流，冠状动脉口狭窄或者主动脉瘤。无症状的动脉炎有时在胸片上可以看到升主动脉的线性钙化。20%～30%的梅毒性主动脉炎患者由于主动脉根部扩张导致瓣膜的反流。在 1 个世纪之前，由于冠状动脉口狭窄引起的心绞痛比因冠状动脉粥样硬化导致的心绞痛多，发生于 25%～30%的患者，其中大多数有主动脉反流。梅毒性冠状动脉口狭窄引起患者的心绞痛较常见，但是心梗较少见。梅毒性主动脉炎患者较少出现动脉瘤，发生率为 5%～10%。无并发症的梅毒性主动脉炎患者的预后可与一般人群相似，但是当梅毒性动脉瘤较大并产生症状的时候，预后差。在 50 岁以上，同时患有高血压和冠状动脉粥样硬化的患者，

心血管梅毒的诊断较困难。从血清学角度，40%～95%的心血管梅毒的患者，VDRL 滴度会增高，FTA-ABS 几乎都是阳性。

近几十年，由于早期诊断和治疗使心血管梅毒的发病率急剧下降。梅毒早期足量抗生素治疗是最重要的预防措施，虽然在出现主动脉炎后，这种治疗是否可延缓疾病的发展尚未明确。若不进行手术治疗，症状性梅毒性主动脉瘤死亡率较高。

(六)结核性主动脉炎

结核性主动脉瘤通常是由肺门淋巴结感染的直接延伸和继发的肉芽肿破坏中层导致血管壁失去弹性所致。在这些病例中，囊袋状动脉瘤往往形成于主动脉的后壁及后侧壁。其组织学特征为干酪状肉芽肿损伤主动脉壁的中层结构。可能形成假性动脉瘤，穿孔和主动脉肠瘘。感染可能侵入主动脉瓣环及邻近的结构，产生瓣周干酪状脓肿。

参考文献(略)

见本书所附光盘



第 99 章　心脏疾病中的脑血管和神经系统临床表现

Megan C. Leary/Louis R. Caplan

（韩雅玲　刘海伟　译）

一、心脏疾病中脑及脑血管并发症 / 2194
（一）直接心源性脑栓塞 / 2194
（二）反常性栓塞 / 2201
（三）脑灌注不足（心脏泵衰竭） / 2202
（四）心脏药物和心源性脑病对神经系统的影响 / 2203
二、心脏血管内操作及心脏外科手术中的神经系统和脑血管并发症 / 2203
（一）心脏血管内诊断和治疗操作 / 2203
（二）心血管外科手术 / 2204
三、脑病变对心脏的影响 / 2206
（一）心脏损害 / 2207
（二）心电图及酶学改变 / 2207
（三）心律失常 / 2207
（四）神经源性肺水肿 / 2207
（五）猝死 / 2207
四、影响心脏和脑的血管疾病 / 2207
（一）动脉粥样硬化 / 2207
（二）冠状动脉疾病合并脑血管疾病的治疗 / 2212
（三）体循环动脉高血压 / 2212
（四）蛛网膜下腔出血 / 2214
（五）凝血功能障碍 / 2215
（六）动脉夹层 / 2216

多数血管疾病可同时对心脏和脑造成损害，心脏疾病常导致脑组织受损及功能紊乱，中枢神经系统（central nervous system，CNS）疾病亦可影响心脏及其功能。

一、心脏疾病中脑及脑血管并发症

脑并发症通常发生于：①心内异物经血循环到达脑部（脑栓塞）；②心脏泵衰竭导致脑血流灌注不足；③治疗心脏疾病药物产生的神经系统副作用。

（一）直接心源性脑栓塞

1．病因学　既往对心源性栓塞的诊断标准非常严格，诊断心源性栓塞的临床表现应包括：突发局灶性神经系统症状、起病时症状最明显、患者同时伴有全身外周血管栓塞和近期心肌梗死或风湿性二尖瓣狭窄病史。应用上述诊断标准，只有3%～8%的脑卒中患者被认为是心源性栓子所致。而且这些诊断标准均不完善。10%～20%的心源性脑卒中患者起病时的症状并不是最严重。一些心律失常性疾病，如心房颤动，作为栓塞性脑卒中的病因已经被广泛认同。只有约2%的心源性脑栓塞患者临床上能被发现合并有外周栓塞。然而，对脑栓塞患者尸体解剖的研究表明，脾、肾及其他一些脏器普遍存在梗死现象。由于周围栓塞的临床表现通常较为轻微或不典型（一过性腹部不适、下肢痉挛等），使其很少能得到明确诊断。

在心脏超声问世以前，30%的卒中患者被认为可能是心源性栓子所致。随后一些采用相对严格诊断标准的研究结果表明，心源性栓子导致的卒中患者分别为17%、22%和14%。随着新的诊

断技术的不断出现，使更多与脑卒中相关的心脏疾病被发现。1991 年公布的洛桑脑卒中注册登记结果显示，1 311例首次患脑卒中患者中有 305例(23%)具有潜在的心源性栓子。然而，由于许多患者并存心脏血管和颅外血管疾病，使心源性栓塞的诊断标准仍然存在争议。

来源于心脏的脑栓塞可分为三类：①心脏壁和腔的异常，如心肌病、心肌梗死后室壁运动减弱或消失、房间隔膨出瘤、室壁瘤、心房黏液瘤、心肌乳头状弹性纤维瘤和其他肿瘤，房、室间隔缺损和卵圆孔未闭；②瓣膜疾病：风湿性二尖瓣或主动脉瓣疾病、人工瓣膜、细菌性心内膜炎、纤维性或含有纤维组织的心内膜病变、二尖瓣脱垂及二尖瓣环钙化；③心律失常，特别是心房颤动和病态窦房结综合征。

一些心脏来源的栓子引起初发或复发栓塞的概率较高。脑卒中数据库(The Stroke Data Bank)将潜在的心脏来源栓子分为主要来源(人工瓣膜、心房颤动、病态窦房结综合征、室壁瘤、室壁节段运动消失、附壁血栓、心肌病及弥漫性室壁运动减弱)和次要来源(心肌梗死 6 个月以上、主动脉或二尖瓣狭窄或反流、充血性心力衰竭、二尖瓣脱垂、二尖瓣环钙化和室壁运动减弱)两种。

栓塞的风险因人、因心脏疾病而异，取决于很多因素。如在心房颤动患者中，相关的心脏病因、患者年龄、心房颤动持续时间(慢性或是阵发性)以及心房大小均对脑梗死的风险有影响。但是存在心源性栓塞可能时，并不意味着脑卒中必定是心脏来源的栓子所致，因为此类患者常常伴随有闭塞性脑血管病。洛桑脑卒中注册登记结果显示，在具有潜在心源性栓子的患者中，11%合并严重的＞75%狭窄的颅颈血管闭塞性病变，40%患者的脑梗死灶的近端血管存在轻到中度狭窄。

(1) 二尖瓣脱垂(mitral valve prolapse，MVP)：在成年人中是最常见的瓣膜病，通常呈良性。二尖瓣脱垂作为栓塞性脑卒中的一种病因一直存在争议(见第 68 章)。有几个临床系列研究报道了一些二尖瓣脱垂患者发生脑栓塞而无其他栓子来源的病例(例数少)。直视下检查发现脱垂的瓣膜上存在血栓和纤维性病变，纤维-血小板沉积在二尖瓣瓣叶表面并可见血栓沉积在二尖瓣后叶和左心房的夹角内，这些都是明显支持栓塞发生的证据。二尖瓣脱垂患者也可并发其他疾病，如心房颤动、晕厥及偏头痛。二尖瓣脱垂患者再次发生脑卒中且是惟一病因者的比例非常低。相对于非常高的二尖瓣脱垂发生率，而其相关的脑卒中发生率却非常低。许多神经病学专家认为，即使发生了初次脑卒中，华法林抗凝治疗也不能作为常规用于二尖瓣脱垂患者的栓塞预防。然而，可以考虑使用阿司匹林(80～325 mg/d)进行预防治疗。但如果心脏超声证实心脏内存在血栓，应采用华法林作为预防药物。

(2)二尖瓣环钙化(mitral annulus calcification，MAC)：是一种重要但又常被忽视的能引起栓塞的疾病。尸解时可见到瓣叶接合处存在溃疡和钙化灶斑块，瓣膜上可见血栓附着于溃疡性斑块部位，且外科行栓子清除术过程中亦可见到钙化的血栓。数个系列研究表明，二尖瓣环钙化与脑梗死及脑卒中有明确关系。细菌性心内膜炎亦可在二尖瓣环钙化基础上发生。显然，采用抗凝治疗来预防钙化栓子缺乏理论支持。对抗凝和抗血小板药物使用的选择，必须考虑到其他可能的致病因素，如心房颤动(在二尖瓣环钙化患者中心房颤动发生率是非二尖瓣环钙化的 12 倍)。

目前尚有许多心源性栓塞患者未被检出。临床表现及脑部检查[如 X 射线电子计算机断层摄影术(computed tomography，CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging，MRI)及血管造影术(CT、MR 及数字减影血管造影术)]可以提示栓子，但却经常不能确定栓子的来源。在脑卒中数据库中，这类被称为不明原因脑栓塞(infarcts of unknown causes，IUC)的患者高达 40%。

有些脑栓塞与心脏瓣膜和心内膜的纤维性或含有纤维的病变有关。相类似的瓣膜病变可见于系统性红斑狼疮(Libman-Sacks 心内膜炎)、抗磷脂抗体综合征、癌症和其他消耗性疾病(非细菌性血栓性心内膜炎)患者。心脏超声常可检出活动的纤维性条索。纤维蛋白-血小板聚集物可黏附在这些纤维性或含有纤维的病变上。而在这种状况下，华法林抗凝治疗预防栓塞无效。

栓塞并发症常见于感染性心内膜患者中。真菌性动脉瘤患者可因感染性栓子造成血管坏死而引发致命的蛛网膜下腔出血，栓塞现象常在感染

得到控制后获得缓解。华法林不能预防此类栓塞，除非存在其他重要的病变如人工瓣膜置入术或致命性肺栓塞，否则华法林被认为是禁忌使用的(见第 63 章和第 71 章)。在充血性心力衰竭，特别是右向左分流合并红细胞增多症的儿童或青年患者，脑脓肿是重要并发症之一(见第 73 章)。

除了心脏外，栓子也可有其他来源，如主动脉、近端动脉(动脉内的或所谓的局部栓塞)、下肢静脉(反常栓子)、肝或骨骼的脂肪(脂肪栓塞)、患者自身或医源性侵入的物质(药物或空气)，而构成栓子的成分也很多(表 99-1)。先前被忽视的主动脉弓和升主动脉内动脉粥样斑块也是脑栓塞的一个重要来源(图 99-1 和图 99-2)。在缺血性脑卒中特别是生前尚无法确定脑卒中病因的患者尸体解剖时常可发现主动脉弓和升主动脉有溃疡性粥样斑块。经食管超声心动图(transesophageal echocardiography，TEE)常可显示出这些动脉粥样斑块，但因技术原因限制不能显示整个主动

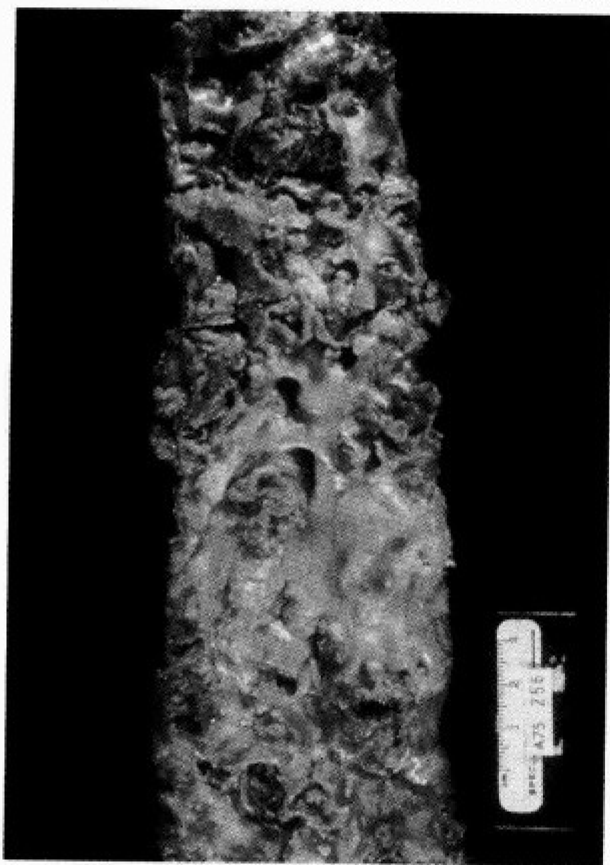


图 99-1 冠状动脉旁路移植术前一患者经食管心脏超声可见主动脉弓和升主动脉严重的突向管腔且活动性的斑块病变，术后患者死亡，尸体解剖见降主动脉存在同样严重的病变

Denise Barbut 提供(摘自 Caplan LR. 脑卒中：临床入门，第 3 版，波士顿：Butterworth-Heinemann，2000，已征得同意)



图 99-2 撤掉动脉夹后，放置在动脉中的滤网中所收集到胆固醇结晶和其他物质的碎片

Denise Barbut 提供(摘自：Caplan LR. 脑卒中：临床入门. 第 3 版，波士顿：Butterworth-Heinemann，2000，已征得同意)

脉弓。亦可在两侧锁骨上凹通过 B 型超声来检测主动脉。大的(>4 mm)、突向管腔且活动性的主动脉粥样斑块更有可能是栓塞性脑卒中的病因，且与脑卒中高复发率有关。在这类患者中推荐使用的是口服抗凝药物而不是抗血小板药物。

2. 临床表现

(1)脑前循环易栓塞的部位：气囊置入前循环后和栓子具有相同的血流模式，前循环内物质一般到达大脑中动脉(MCAs)和其分支。最常见的栓塞部位是大脑中动脉主干、大脑中动脉的额部或颞部一级分支或二级以上分支，大脑中动脉额部分支主要供应外侧裂以上的额叶和顶叶区，而颞部分支主要供应颞叶凸面和下顶叶区。栓塞后导致的神经症状包括以下。

大脑中动脉上部分支：对侧偏瘫；半侧感觉丧失；失语(左半球)；认知功能缺乏；左侧视觉空间疏忽；运动维持困难(右半球)。

大脑中动脉下部分支：Wernicke-流利型失语、焦虑、右上象限盲(左半球)、焦虑和多动症、左

表 99-1 栓子的成分

心脏	动脉内
1. 红色纤维蛋白性血栓	1. 红色纤维蛋白性血栓
2. 白色血小板纤维蛋白核	2. 白色血小板纤维蛋白核
3. 来源于慢性心内膜炎的附属物	3. 纤维蛋白和血小板纤维蛋白混合的凝块
4. 赘生物中的细菌	4. 胆固醇结晶
5. 二尖瓣环和瓣膜钙化的钙质	5. 动脉粥样硬化斑块碎片
6. 黏液瘤细胞和碎片	6. 血管钙化的钙质
	7. 空气
	8. 肿瘤黏蛋白
	9. 注射药物中的滑石粉或微晶体纤维素

侧疏忽，书写和重复困难(右半球)。

大脑中动脉主干：表现包括上部和下部分支栓塞的症状。

(2)脑后循环供血部位：椎基底动脉供血区症状往往是该循环局部的病变所致，一般不考虑心源性的栓塞，但是，根据多数脑卒中的注册研究，大约 20%的心源性栓子脱落后进入后循环。20%的发生率与大约 1/5 的脑血流进入后循环相符合，在后循环中最常见的易栓塞部位如下。

大脑后动脉：颗粒和血凝块可以到达该系统最远端，大脑后动脉是椎基底动脉系统的终末血管，大脑后动脉栓塞的特征表现为对侧偏盲和(或)对侧半侧肢体感觉障碍。患者左侧大脑后动脉区梗死常导致读或命名、颜色障碍，但是拼写能力可以保留。有时可表现为明显的健忘症，持续长达 6 个月。右侧大脑后动脉区梗死常伴有左侧视野缺损。

基底动脉上部：主要的临床表现是淡漠和嗜睡，不正常的垂直凝视、幻觉及谵语，双侧大脑后动脉区梗死可导致双侧视野缺损、健忘症，以及严重的焦虑和谵妄。

椎动脉颅内段和小脑后下动脉：较大的栓子可以堵塞椎动脉颅内段并引起小脑梗死，而大部分堵塞位于小脑后下表面，因而更多表现为共济失调，呕吐和枕部头痛。

3. *起病及病程* 多数栓塞事件发生在白天活动期间，但部分栓塞性脑卒中患者于休息或睡眠时发病。突然的咳嗽、打喷嚏或夜间排尿均可引发栓塞。在哈佛脑卒中注册登记中，尽管大多数栓塞患者起病时即很危重，但有 11%的栓塞性脑卒中患者仅表现为口吃或逐渐变化的临床表现，且 10%的患者病情变化表现波动或逐渐加重。通常在前 48h 内病情渐进加重，提示远端发生栓塞。造影证实，非突发栓塞常是由于栓子从原部位移动到远端血管所致。发病早期造影发现颅内栓塞的概率非常大，但发病 48h 后行造影则血管闭塞的发现概率明显降低。

最近，经颅多普勒(transcranial Doppler，TCD)超声研究发现，突发单侧脑卒中的患者起病时大脑中动脉阻塞的发生率很高，但随后大脑中动脉出现再通且血流可恢复正常。正如所有大的梗死灶发生一样，脑卒中发生后的 24～72h 脑水肿和肿胀逐渐加重，并伴随头痛、反应降低及神经系统体征恶化。脑水肿是由于细胞内毒性作用所致，皮质类固醇药物治疗通常无效。

4. *诊断检查* 栓子通常引起远端分支的闭塞并导致脑组织表面呈类似三角形的梗死，三角的顶指向病变内部。CT 和 MRI 检查能够提示栓塞的位置、病变形状、多个不同血管供血区域楔形梗死的表面位置、出血性脑梗死和动脉内肉眼可见的血栓。通过 CT 检查发现 60 例排除闭塞性脑动脉粥样硬化性血管病变的心源性脑梗死患者中，56 例表现为脑皮质或皮质下的缺血，只有 4 例为深部缺血。栓子可以阻断大脑中动脉，有时因为表层供血区存在较好的侧支循环而仅表现为深部的梗死，这些梗死部位因包括内囊和毗邻基底核而被称为纹状体内囊梗死，这些部位的血液供应来自大脑中动脉的豆状核纹状体支。小的栓子可引起小的深部或表层梗死。

对于急性脑梗死的检测，MRI 特别是使用

MR扩散加权回波成像及MR梯度回波(GRE)成像比CT更敏感,并且对出血性梗死形成的含铁血黄素成像也较为敏感。出血性梗死长期以来被认为是栓塞的一个特征,尤其在供血栓塞区域的动脉处于开放状态时。出血性梗死形成的机制是缺血区再灌注,见于供应缺血区的闭塞血管自发性再通或医源性开通栓塞动脉(如动脉内膜切除术、溶栓治疗)的情况下,或者全身血流灌注不足得到改善后。出血常发生于脑栓塞再灌注区的近端。有时CT也可能显示出急性栓塞的影像。

对非选择的系列脑卒中患者的观察发现,使用经胸壁超声心动图(transthoracic echocardiography,TTE)(见第15章)在检测栓子来源方面的价值变异较大。在无卒中危险因素的青年,和已发生脑卒中但无腔隙梗死,或超声证实的主要颅内、外动脉固有狭窄的患者中,经胸壁超声心动图可帮助确定已知心脏疾病患者的可能栓子来源和心功能。经食管超声心动图(transesophageal echocardiography,TEE)(见第15章)能很好显示主动脉、心房、心脏瓣膜及间隔区结构。研究表明经食管超声心动图能够显示的区域是经胸壁超声心动图的2~10倍,且经食管超声心动图能更清楚的显示主动脉的斑块、房间隔膨出瘤和房间隔缺损(图99-3)。在使用超声增强药物如振动盐(agitated saline)后可以更清楚检测到心内的分流。

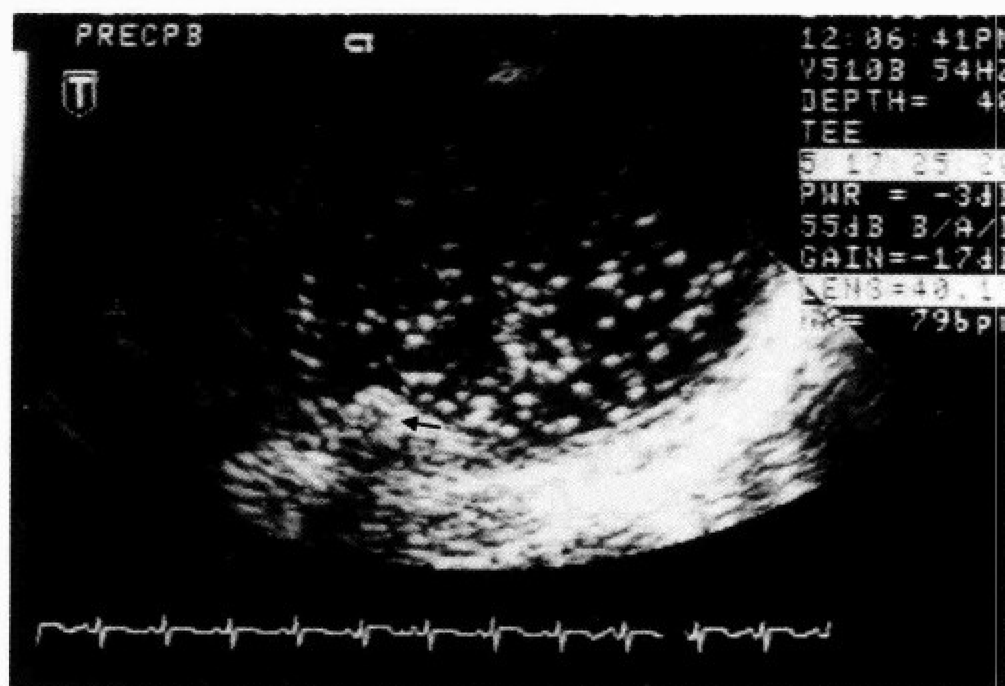


图99-3 心脏外科手术过程中,经食管超声心动图显示的左锁骨下动脉起始水平主动脉的影像,可见一活动性斑块突入血管腔(小黑箭头处)

该图片摄于撤除动脉夹后,故可见多个栓子从被夹处掉出。Denise Barbut提供(摘自:Caplan LR. 脑卒中:临床入门. 第3版,波士顿:Butterworth-Heinemann,2000,已征得同意)

超声心动图也有一定的不足。2mm大小的颗粒能够阻塞脑的主要动脉,但目前的超声图像分辨力却无法检测到。而且,血栓栓塞是一个动态过程。当一个血栓在心脏内形成并脱落引发栓塞后,直到心脏内新的血栓形成后才可能证明前次栓塞是心源性的。连续心脏超声显示的心脏内血栓影像是不同的,即使存在大的血栓,也可以在一帧超声图像中出现而在另一帧上消失。血小板闪烁照相术可利用放射性核素标记血小板来检测心脏或动脉内栓子的位置,但其敏感度和特异性均未确定。

经颅多普勒(transcranial Doppler,TCD)目前可用于探测颅内栓塞。经颅多普勒探头经过栓子颗粒时可产生一个瞬时、短暂、高强度的信号,也称为高强度瞬间信号(high-intensity transient signals,HITS)。高强度瞬间信号的图例见图99-4

和图 99-5。在心房颤动、心脏外科手术、人工瓣膜置换术、左室辅助设备置入、颈动脉疾病和颈动脉内膜切除术患者中使用经颅多普勒可提高血栓的检出率。用经颅多普勒检测栓子将成为今后对治疗有指导价值的一个重要诊断方法。

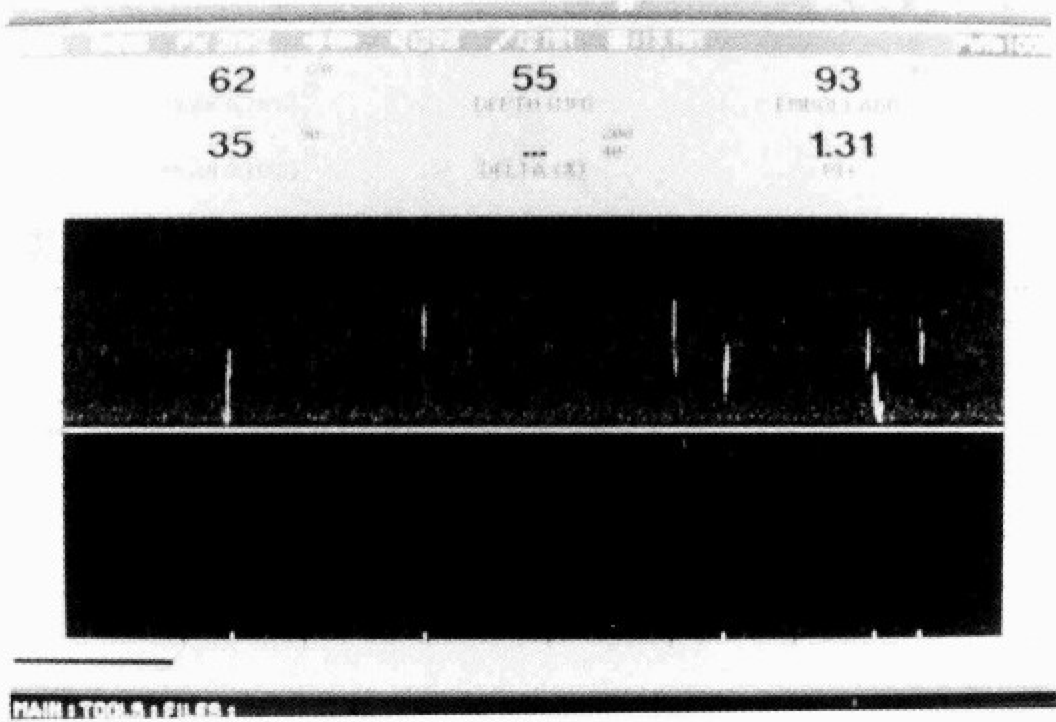


图 99-4　心脏旁路移植手术中稳定状态下对主动脉进行手术操作时经颅多普勒记录的大脑中动脉影像

白色条纹代表微栓子。Denise Barbut 提供(摘自:Caplan LR. 脑卒中:临床入门. 第 3 版,波士顿:Butterworth-Heinemann,2000,已征得同意)

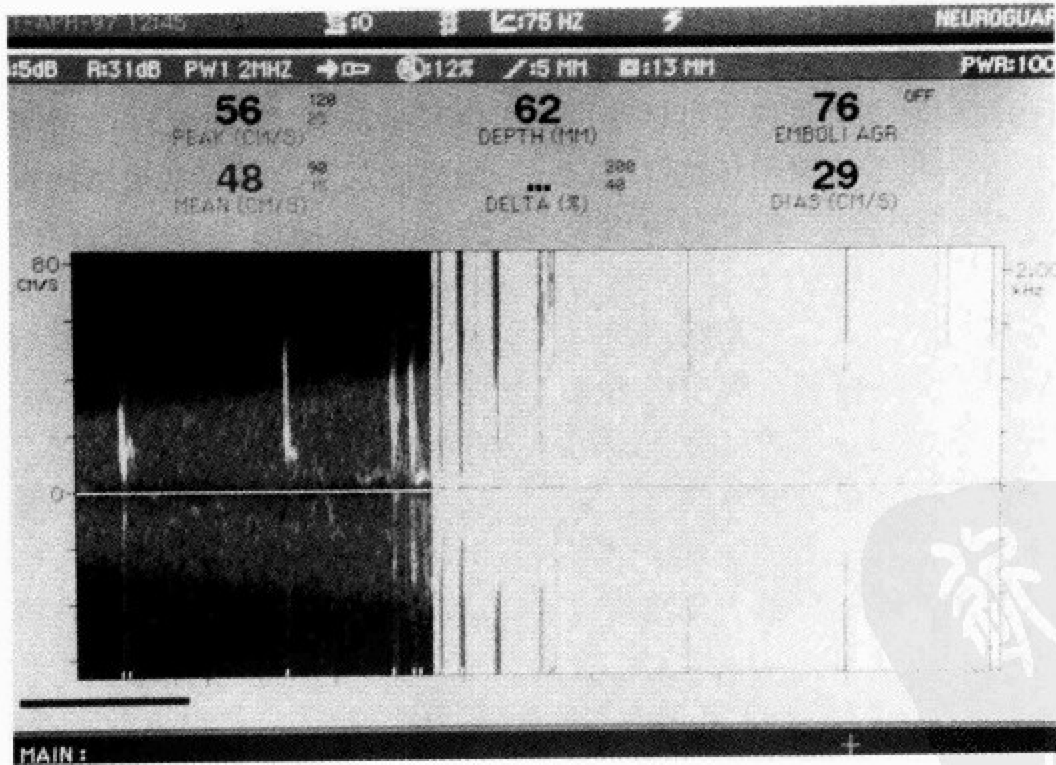


图 99-5　在心脏旁路移植手术中经颅多普勒记录的大脑中动脉影像

动脉夹释放后,少量清晰的栓子(图左侧白色条纹)后面跟随大量骤增的栓子(暴风雪样)。Denise Barbut 提供(摘自:Caplan LR. 脑卒中:临床入门. 第 3 版,波士顿:Butterworth-Heinemann,2000,已征得同意)

5. 预防和治疗 早先研究表明,华法林能够有效预防风湿性二尖瓣狭窄和心房颤动(atrial fibrillation,AF)患者脑栓塞的发生。与目前常规抗凝治疗相比,早期的抗凝强度较大,结果导致脑出血和其他部位出血的并发症普遍增高。目前研究表明,低剂量的华法林[国际标准化比率(international normalized ratio,INR) 在 2.0～3.0]也能有效预防非风湿性心房颤动的患者发生脑栓塞。哥本哈根心房颤动阿司匹林抗凝研究(atrial fibrillation aspirin anticoagulation,AFASAK)共入选了 1 007 例非风湿慢性心房颤动患者(平均年龄 74.2 岁),分成华法林(INR 2.8～4.2)、阿司匹林(75 mg/d)及对照组。此项研究因华法林治疗组获益已达到预期统计学差异而提前终止。主要观察结果为:缺血或出血性脑卒中、短暂性脑缺血发生及全身性栓塞的联合终点。与对照组相比,华法林组的上述指标发生率降低了 64%,每年绝对危险度降低 3.5%。除外短暂性脑缺血发作和微小卒中的意向治疗分析显示,华法林组可降低 50%的栓塞风险($P<0.05$),并可使每年绝对栓塞风险降低 1.5%。

心房颤动致脑卒中的预防研究(stroke prevention in atrial fibrillation,SPAF)对比分析了华法林和阿司匹林对非风湿心房颤动患者的疗效。此项研究评价的两组研究对象均为可以使用华法林治疗的患者。第一组为有服用华法林适应证的 627 例患者,随机分至两组,一组开放服用华法林(INR 为 2.8～4.5;凝血酶原时间为正常对照的 1.3～1.8 倍),另一组以双盲形式服用阿司匹林(325 mg/d,肠溶片)或安慰剂。第二组为无华法林适应证的 703 例患者,双盲随机分至服用阿司匹林(325 mg/d,肠溶片)组或安慰剂组。平均随访 1.3 年中发现华法林组患者的缺血性脑卒中和全身性栓塞的联合终点明显降低。华法林组患者中致残性缺血脑卒中和血管性死亡的发生率降低了 54% ($P=0.11$)、每年绝对风险减少 2.6%。主要终点事件在接受阿司匹林治疗的两组患者也明显减少,危险降低了 42%($P=0.02$),每年绝对风险降低 2.7%。阿司匹林组致残性缺血脑卒中和血管性死亡的发生率降低 22%($P=0.33$)、每年绝对风险减少 1.0%。随后,SPAF 的研究人员在存在一个或多个栓塞危险因素的老年患者中,又分析比较采用固定低剂量华法林(INR 1.2～1.5)联用阿司匹林(325 mg/d)和调整剂量华法林(INR 2.0～3.0)两种治疗方法之间疗效的差异。缺血性脑卒中和全身性栓塞的发生率在固定剂量华法林加阿司匹林组和调整剂量华法林组的发生率分别为 7.9 %和 1.9%。SPAF 的研究人员还分析了在低危患者中使用 325 mg/d 阿司匹林的疗效,结果发现缺血性脑卒中的发生率较低(每年 2%)。

SPAF 的研究人员筛选出 3 个血栓栓塞的危险因素——近期充血性心力衰竭、高血压病史和既往栓塞病史,并认为无上述危险因素的血栓栓塞低危患者(每年 2.5%)不适于进行华法林抗凝治疗。在这些患者中,抗凝治疗所带来的危险可能超过获益。对于孤立性、非风湿心房颤动且年龄<60 岁、无上述 3 个危险因素的患者,阿司匹林(325 mg/d)可能是值得推荐而安全的治疗方法。在其他心房颤动的患者,除非有禁忌证,均应长期口服华法林治疗(INR 2.0～3.0)。

在波士顿地区心房颤动的抗凝试验(Boston area anticoagulation trial for atrial fibrillation, BAATAF)中,共有 420 例非风湿性心房颤动患者,平均年龄 68 岁,非双盲随机分至华法林组(目标凝血酶原时间比为正常对照的 1.2～1.5 倍;INR 1.5～2.7)和允许服用阿司匹林的对照组,主要的观察项目包括缺血性脑卒中和全身性动脉栓塞,平均随访 2.2 年。与对照组相比,华法林组的卒中发生率降低了 86%($P=0.002$),相当于每年的绝对风险降低 2.6%。结果未能证明阿司匹林的益处,但此研究并不是为观察阿司匹林的疗效设计的。

在加拿大心房颤动抗凝治疗(Canadian atrial fibrillation anticoagulation,CAFA)的研究中,187 例和 191 例患者分别被随机分在华法林(INR2.0～3.0)和安慰剂组。主要观察项目包括非腔隙脑卒中、非中枢神经系统栓塞和致命性出血或颅内出血。华法林组相对风险降低 37%($P=0.17$)。当哥本哈根 AFASAK 和 SPAF 研究结果公布后此项研究提前结束。

欧洲心房颤动研究(European atrial fibrillation trial,EAFT)通过总结回顾欧洲临床研究的结果来阐明选择理想抗凝水平的问题[91]。结果表

明 INR 低于 2.0 的抗凝治疗无预防栓塞的疗效，INR 为 2.0～3.9 时血栓栓塞事件发生率最低，INR≥5.0 时易致主要出血事件。EAFT 研究组推荐的 INR 目标为 3.0(可在 2.0～5.0 浮动)，固定低剂量华法林(INR 1.3～1.5)的疗效低于标准调整剂量的华法林(INR 平均为 2.4)，在另一项试验中，即使应用固定低剂量华法林联合服用阿司匹林(325 mg/d)，其疗效也低于调整剂量华法林。

在预防非瓣膜疾患心房颤动患者发生脑卒中方面，华法林的疗效比阿司匹林高 50%。关于抗凝治疗在其他心脏疾病中预防栓塞的疗效尚无很好的研究。由于二尖瓣脱垂患者脑卒中复发率很低，除了心脏超声已发现血栓外，不推荐应用华法林预防(见第 68 章)。华法林对钙化、黏液瘤、细菌性和纤维-血小板栓子可能无效，且已明确华法林会加重胆固醇结晶栓塞形成。

栓塞性脑卒中发生后何时开始进行华法林抗凝治疗仍存在争议。栓塞性脑梗死常变成出血性，且抗凝治疗后常发生严重的脑出血。大面积梗死、高血压、大剂量肝素单次给药和过大的抗凝治疗强度均与出血有关，因多数出血性改变发生在 48h 内，所以脑栓塞协作组推荐避免过早进行抗凝治疗，尤其对大面积脑梗死或 CT 检查提示出血性改变的患者。对大脑或小脑发生出血性脑梗死患者进行的研究表明，其主要原因是栓塞性的，这种出血性梗死通常与使用抗凝治疗与否无关，且出血性梗死的发生极少伴有临床恶化。具有出血性改变的患者继续抗凝治疗也不会造成病情进一步恶化。权衡再栓塞的危险时必须考虑到小而确定的出血危险。如果患者有大面积脑梗死，肝素治疗应该延迟，也应避免单次静注肝素。如果再次栓塞的危险度很高，应选择即刻肝素化治疗，反之，如果再栓塞危险度较低，肝素化抗凝治疗应谨慎选择，并推迟到发病后至少 48h。一项研究表明，对那些有心房颤动的栓塞性脑卒中患者，在发病后立即给予控制良好的肝素治疗，比延迟治疗效果更佳。

(二)反常性栓塞

栓子通过右向左的分流进入体循环一度被认为比较少见，目前，随着新的诊断技术的发展，现在认识到并非罕见。到目前为止，最常见的心内分流是卵圆孔未闭(patent foramen ovale,PFO)。由于在正常成年人群中常有卵圆孔未闭，从而难以判断卵圆孔未闭是脑卒中患者导致反常栓塞的病因，还是仅为一个偶然的发现。尸体解剖分析发现 30% 成年人可以存在小的卵圆孔未闭。Hagen 等研究 956 例心脏的临床和病理都正常的患者，发现卵圆孔未闭者占 27.3%。卵圆孔未闭的发生率随着年龄的增长而降低，30 岁前的发生率为 34.3%，在 40～80 岁的发生率为 25.4%，90～100 岁的发生率为 20.2%，未闭卵圆孔的平均直径为 4.9mm 且伴随着年龄的增长而增大。心脏超声研究发现，与确诊为其他病因导致的脑卒中相比，卵圆孔未闭在无明确病因的脑卒中患者中更为常见。Lechat 等采用经胸超声心动图并在行 Valsalva 动作时注射造影剂，发现不明原因脑卒中患者中，通过未闭的卵圆孔右向左分流的发生率为 56%，而对照组仅为 10%。Webster 等研究表明，在<40 岁的脑卒中患者中行心脏超声造影，发现卵圆孔未闭的发生率为 50%。Di Tullio 等证明，42% 的不明原因的脑卒中患者存在卵圆孔未闭，而在已明确病因的脑卒中患者中发生率仅为 7%，这一现象在青年人(47% 比 4%)和老年人(38%比 8%)亚组中同样可见。

神经影像学研究尚不能明确卵圆孔未闭与栓塞性脑卒中之间的直接关系。但 1998 年 Steiner 等研究报道了 95 例首次患脑卒中合并卵圆孔未闭的患者，发现与卵圆孔未闭较小的患者相比，卵圆孔未闭较大的患者脑影像学显示出更加显著的栓塞性脑卒中征象。

通过对由卵圆孔未闭导致反常栓塞患者进行系列回顾并结合作者的经验，得出下述 5 个诊断标准，当反常栓塞患者出现 4 个或更多临床特征时便能得出可信程度较高的诊断：①存在易患下肢或骨盆静脉血栓的情况(如同一体位长时间静坐或近期外科手术)；②血液凝固性增加(使用口服避孕药、存在凝血因子Ⅴ基因突变的抗活化蛋白 C 现象或脱水)；③在性活动、排便用力或其他包括 Valsalva 动作或促进右向左血液分流的活动时突发的卒中；④神经系统缺血事件前后短期内发生肺栓塞；⑤经全面检查后仍缺乏其他能引起脑卒中的病因证据。

（三）脑灌注不足（心脏泵衰竭）

心肺复苏后，虽然患者心脏可得到恢复，但脑组织却可能受到不可逆的缺氧缺血性损害。在发生循环衰竭后，心脏专家应该熟悉循环衰竭后脑功能失调的病理变化、表现及预后。

不同的脑组织区域对缺氧缺血性损害存在选择性易损性。这些易损区域多位于主要供血血管的远端或边缘，因此更容易受到缺血的损伤。这些区域通常被称为“交界区”或“分水岭”。大脑皮质通常是最容易受到损伤的区域。损害可能表现为弥漫性或呈层状累及到皮质的多层组织。海马区是最易受到损害的区域之一。在脑组织中，这些“交界区”通常位于大脑前动脉（anterior cerebral artery，ACA）和大脑中动脉供血区之间以及大脑中动脉和大脑后动脉供血区之间。损伤通常在颞顶枕区后部及额叶最严重，因这个区域通常远离心脏供血而被称为远区。相同的“交界区”也存在于小脑，位于小脑动脉之间，脑干也存在“交界区”，位于脑干内、外侧的穿动脉之间。在严重缺氧时，即使仍有部分血液循环，基底节和丘脑最易受到缺氧的严重损害。这种情形可见于绞刑、窒息、溺水和一氧化碳中毒的损伤。小脑神经元，特别是浦肯野细胞也是容易受到损伤的细胞。

当血液循环突然完全中断时，脑干细胞神经核特别容易坏死，特别是在年轻人和实验动物中更易发生。当缺氧和缺血特别严重时，脊髓可能也会受到损伤。当皮质受损非常严重且持续发生时，细胞毒性水肿可引起大面积的脑组织受损并伴随脑血流的中断和脑组织死亡。

1. *临床表现*　非常严重的损伤将导致皮质和脑干致命性损伤、不可逆的昏迷及脑死亡。当首次进行检查时，除了一些去大脑皮质反应外，这些患者无脑干反射（瞳孔、角膜、眼前庭和眼-脑反射）、对刺激无反应，这些表现不会改善，且呼吸调整功能缺失或消失。

当大脑皮质损伤严重但脑干缺血可逆时，脑干反射可以保留，但缺乏对环境的自主反应。自发的脸部运动如瞬目、吐舌、打哈欠通常能维持，眼球可以轻微向上并从一侧移至另一侧。若这种状态不能得到改善，则通常将其称为“持久性植物神经状态”或“无意识清醒”状态。成片的皮质坏死将导致癫痫发作，通常为多处肌肉发生抽搐或面部和肢体肌肉骤然抽动，使用抗惊厥药很难控制发作，而过度镇静也应避免。

当边缘区严重损伤时，上肢和下肢近端肌力减弱，但面部、腿及足部运动（“桶中人综合征”）正常。当缺血程度稍好些时，临床症状和体征主要表现在视觉变化，患者通常描述视觉障碍，尽管在某些视野仍有观察小物体的能力，但不能对于大的物体或场景特征进行整合。阅读能力丧失，具有巴林特综合征的特征性表现，包括综合图画失认（如观察物体不能渐进或连续）；视觉性共济失调（如手眼不能协调）；视觉性失用（如直接凝视障碍）。额叶损伤患者常出现冷漠和迟钝，通常也伴有记忆缺失，患者无法形成新的记忆并对住院前和住院期间发生的事情产生逆行性遗忘。科尔萨科夫综合征（Korsakoff-type 综合征）常由于海马区损伤所致，且可能无法完全恢复，记忆缺失可伴有视觉异常、表情冷漠，也可意识混乱或自闭。

小脑损伤通常导致动作性肌阵挛（Lance-Adams 综合征）发生。这种失调特征表现为无节律的精细或粗大痉挛，特别是在患者试图移动时发生，抓取物体时可以伴随着粗大的摆动和震颤样活动，通常也伴随步态共济失调，这些表现在应急状态下更加明显。

2. *预后*　小脑损伤较轻的患者在复苏或心脏骤停后的短时间内即恢复某些对周围环境的反应，出现睁眼和烦躁不安的肢体运动，双眼开始能够注视物体、噪声和闪光，或轻微捏掐可以引起患者躲避或对刺激产生反应。不久患者能完全苏醒且开始讲话，当患者苏醒后，视损伤的程度，可能查出认知和行为异常。

大量研究分析了与预后相关的临床表现和指标。最初的神经系统表现和病程均有助于判断预后。在发病 1h 的患者中，如对疼痛产生有意义的反应，几乎所有的存活者将保持智力功能。如发病 24h，对疼痛仍无反应的患者将死亡或保持植物人状态。昏迷状态意味预后差。因此，这两个简单的观察指标，即是否存在昏迷、是否对疼痛有反应，能够早期预测神经系统的预后。复发性肌阵挛也是患者预后差的一个征象。Wijdicks 等报道了一组心脏骤停复苏后伴有广泛、持续性肌阵挛的昏迷存活者，最后所有患者均死亡。

对西雅图地区院外心脏停搏患者的研究显

示，未苏醒患者在停搏后平均3.5d死亡，在459例患者中，共有183例未能苏醒（占40%），在那些苏醒的患者中，有91例患者（占30%）存在持续的神经系统功能缺陷。预后通常依照对瞳孔对光反射、眼球运动及活动反应来进行判断。由旁观者实施的心肺复苏与患者苏醒无明显相关性。而得出相反结果的另一项研究发现，在急救人员到达前旁观者就开始实施心肺复苏对患者预后有益。此项研究包括了在入院时已苏醒的患者，而其他研究排除了这些患者。院内心肺复苏后，住院前的肺炎、低血压状态、肾功能衰竭、癌症和不能外出活动状态均与院内死亡有明显关系（见第42章）。

3. 诊断性检查　已证实，与神经系统检查相比，神经系统影像和其他检查对诊断相对没有多少的帮助。CT通常用来排除其他引起昏迷的病因，如脑出血。脑电图（electroencephalography，EEG）在无神经系统反应的患者中有助于分析其皮质活动情况和判定脑死亡。

同时，对视觉和躯体感觉刺激的反应丧失是预后差的征兆。经颅多普勒（TCD）可以帮助判定脑死亡。

4. 治疗　除了保持充分的血液和氧气供应外，其他治疗不会有助于改善预后，血糖增高和预后不良有明显相关性，如果在循环骤停前给实验动物喂葡萄糖，其循环骤停的预后更差。血钙、自由基及活化的神经毒性物质均被认为是神经细胞死亡的先决条件。采用多方面的综合治疗可以获得更好的结果。

（四）心脏药物和心源性脑病对神经系统的影响

心脏病患者用药时常可产生神经系统的副作用（见第90章）。洋地黄药物可以引起幻视、黄视和其他紊乱，无须精确测定血液中洋地黄的药物水平，异常症状在停药后可消失。奎尼丁可引起的神经系统紊乱包括谵妄、癫痫发作、昏迷、眩晕、耳鸣和视觉混乱。目前对慢性认知和行为的异常及“奎尼丁痴呆”知之甚少。在锂治疗中可见到相同的毒副作用。静脉使用利多卡因治疗的患者可能出现急性昏迷，这一异常与突然大剂量应用利多卡因有关。相对轻一些的中枢神经系统症状有嗜睡、过敏和抽搐，后者可进一步发展成伴随呼吸抑制的癫痫发作。胺碘酮通常可以引起共济失调、无力、震颤、感觉异常、视觉障碍和类似帕金森综合征的症状，偶可发生谵妄。

慢性充血性心力衰竭患者经常出现脑病的征象，其特征为反应降低、嗜睡、智力下降、共济失调，在数分钟和数小时内其反应和认知的能力即可发生变化。这些患者可不伴有肺、肝、肾功能衰竭或电解质紊乱。心源性脑病的病因是多方面的，可能的机制包括由于心排血量降低和中心静脉压增高导致脑血流灌注降低；颅内液体渗出，其机制与导致心包积液、胸腔积液和腹水的病因相同；治疗心脏病的药物和其他药物的副作用等。

二、心脏血管内操作及心脏外科手术中的神经系统和脑血管并发症

心脏病患者需要通过不同的心脏操作来达到诊断、治疗和治愈的目的。尽管所有的心脏介入手术（诊断或治疗）的首要目的是改善患者的生活质量，但患者从这些操作中获益的同时也面临其所带来的风险。

（一）心脏血管内诊断和治疗操作

1. 心导管术　心脏导管术的并发症有脑卒中和一过性脑缺血发作。1977年，Dawson和Fischer报道连续1 000例接受心脏导管检查患者中，有10例发生脑血管并发症，其中有9例是由于血栓所致。与此相似，Mendez Dominguez等报道一组2 178例接受心导管术患者的资料，7例发生了血栓栓塞性神经系统并发症。在所有病例中，脑血管并发症均发生在心导管操作过程中或者术后数分钟。所有脑卒中患者均通过CT或MRI确诊，且大多数病例的临床特征也支持其发生了栓塞。有报道视网膜中央动脉闭塞与心导管操作有关。最近Liu等报道了一组3 648例行心导管术的患儿，6例发生了缺血性脑卒中和1例颅内出血，在这项研究中，与介入相关的脑卒中发生机制可能有：血管内操作时抗凝药物所致颅内出血和操作局部血栓形成造成的脑动脉栓塞。心血管造影时发生脑血管事件的其他可能机制包括导管尖端的血栓栓塞、粥样硬化斑块和胆固醇栓塞、气栓、动脉血管痉挛和（或）低血压状态。

2. 冠状动脉成形术和支架术　据报道，在稳定和不稳定冠状动脉疾病患者（包括急性心肌梗死）行经皮冠状动脉介入治疗术中脑卒中的发生

率为0%～4%。对1991－1997年的4项双盲、对照、随机研究（EPIC，CAPTURE，EPILOG，EPISTENT)的综合分析表明，8 555例接受各种经皮冠状动脉介入治疗的患者中，有31例患者(0.36%)在30d内发生33次脑卒中。3 079例只接受经皮冠状动脉介入治疗的患者中，有9例发生脑卒中，其中6例缺血、3例出血。5 476例接受介入治疗同时使用阿昔单抗的患者中，有22例(0.41%)患者发生脑卒中，其中13例发生缺血性脑卒中，9例发生脑出血。

Galbreath等报道1 968例接受经皮冠状动脉成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasties，PTCAs)患者中，0.2%的患者发生局灶性中枢神经系统并发症，包括3例缺血性脑卒中，1例一过性脑缺血发作。这些患者发生脑并发症的原因：3例明确为栓塞，其中1例为指引导管不慎进入空气所致，2例为指引导管在寻找桥血管口部时损伤升主动脉，其余是低血压状态所致。

3. *电生理操作和电复律*　血栓栓塞性脑卒中也是心脏电生理操作包括心律失常的射频消融术的一个并发症。目前有关的多中心研究较少，估计脑卒中发生风险约<2%。

心脏电复律不是所有心房颤动和心房扑动患者的常规治疗。由心脏电复律引起的脑卒中发生率约为1.3%。心脏复律操作前后行抗凝治疗可以降低栓塞发生的风险。

4. *经皮瓣膜成形术*　经皮二尖瓣和主动脉瓣球囊成形术也可并发脑卒中。关于神经系统事件的发生时间，1988年Letac等报道了218例接受经皮主动脉瓣球囊成形术患者中，1例在术中发生了脑卒中，3例在术后发生脑卒中。

5. *主动脉内球囊反搏*　主动脉内球囊反搏(intraaortic balloon pumps，IABPs)被用于治疗严重左心室功能衰竭和心源性休克患者。IABP插入到患者的胸主动脉中，以保持充分的血液灌注。脊髓梗塞并发症发生的原因可能由于主动脉内球囊反搏导致的局部血栓栓塞、主动脉夹层和主动脉斑块破裂，或局部血流灌注不足。

(二)心血管外科手术

每年全世界大约有100万患者接受心脏外科治疗，冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass surgery，CABS)是最常见的心血管外科手术。

值得注意的是，心脏外科手术患者术后智力和行为异常的发生率非常高。通常报道术后患者合并神经系统损害的发生率变异较大，一过性损害的发生率为7%～61%，永久性损害并发症的发生率为1.6%～23%。关于特定外科手术与脑卒中，脑血管并发症发生的危险度，取决于特殊的手术操作。单纯主动脉内球囊反搏发生脑卒中的风险为0.8%～1.7%。心脏不停搏的冠状动脉旁路移植术的危险程度与传统的体外循环下的冠状动脉旁路移植术手术相比，发生脑卒中危险程度无明显差异。一项多中心研究报道，冠状动脉旁路移植术所致的脑卒中及严重智力功能障碍的发生率为6%。关于联合手术并发症发生率，一项有关联合手术操作的多中心研究报道，273例同时实施冠状动脉旁路移植术和左心手术操作（如主动脉瓣和二尖瓣置换手术）的患者中，约15.8%的患者发生了神经系统并发症：其中脑卒中或一过性脑缺血发作为8.5%，新出现的智力障碍为7.3%。很明显，与单纯冠状动脉旁路移植术相比，这种联合手术操作可引发更高的脑卒中发生率。相反，微创心脏外科手术可降低脑卒中危险性。一项单中心研究发现，106例患者接受微创二尖瓣外科手术后，发生脑卒中和一过性脑缺血概率较低，术后脑卒中或一过性脑缺血发生率仅为0.28%。

总之，在前瞻性研究中，心脏外科手术患者合并一过性脑损害的发生率为61%。在一组对冠状动脉旁路移植术患者行回顾分析的研究中，16.8%的患者术后发生脑卒中或脑病；然而通常情况下脑病是不被统计的，因为发生严重脑卒中的患者只有2%。今后将会进一步探讨有关心脏外科手术患者脑损伤发生的可能机制。

1. *动脉粥样硬化血栓形成和血流动力学导致的脑梗死*　约12%冠状动脉旁路移植术患者有明显的颈动脉病变。心脏外科手术患者的一个最主要的问题是，心脏外科手术中的血流动力学和循环应激是否会使已经狭窄或闭塞的脑动脉供血区域发生低灌注，从而导致脑梗死。由于这种担心，在冠状动脉旁路移植术前要听诊颈部动脉是否有杂音，用超声行颈动脉检查，必要时行脑血

管造影。然而，对伴有动脉粥样硬化闭塞性颅内血管病变的心脏外科手术患者，因血流动力学改变导致的脑梗死是心脏外科手术中少见的并发症。对伴有颈动脉杂音的患者行择期外科手术后，脑卒中的发生率很低。一项回顾性研究结果显示，在冠状动脉旁路移植术中颈动脉狭窄50%～90%的患者，其同侧脑卒中发生率为1.1%，颈动脉狭窄大于90%的患者脑卒中发生率为6.2%，颈动脉为闭塞病变的患者脑卒中发生率为2%。合并高度颈动脉狭窄的患者在冠状动脉旁路移植术手术过程中，其颅内血流及流速并未发生明显的变化。

与分阶段手术相比，包括颈动脉内膜切除术(carotid endarterectomy，CEA)和冠状动脉旁路移植术在内的联合外科手术治疗中，其脑卒中发生率变异较大。有关脑和冠状动脉疾病明确的联合治疗方案有待于临床试验的结果。对97项已发表研究结果的系统回顾表明，脑卒中发生率在分段实施两种不同手术和联合手术的两组患者之间无显著差别。然而，遗憾的是此项研究缺乏合并颈动脉狭窄的心脏疾病的比较，既无分阶段手术，也无联合手术的数据。因此，目前仍然不清楚以减少低灌注和降低边缘区脑卒中为目的的外科手术是否能够真正降低脑卒中发生率。

大多数研究是根据局部病变的临床定位体征并参考其相关机制进行的。在一项神经影像学研究中，作者分析了与冠状动脉旁路移植术有关的30例急性脑卒中患者的资料，发现只有1例患者具有动脉粥样硬化性斑块狭窄引起的血流动力学改变的证据。因此这项研究结果认为，在心脏外科手术过程中血液动力学异常诱发的脑梗死是较为少见的，而来源于心脏和主动脉栓子脱落产生的脑栓塞比脑动脉粥样硬化性血栓斑块导致的脑梗死更为常见，因而更应得到足够的重视。

2. 脑栓塞　不支持血流动力学紊乱和血液灌注不足是多数脑卒中发病原因的一个强有力观点是关于发病时间问题。假如是血流动力学紊乱导致脑卒中发生，那么主要的循环压力改变发生在术中，即患者在苏醒时应当已经发生了脑卒中。但是，脑卒中通常发生在麻醉苏醒后。两项研究报道了冠状动脉旁路移植术相关的脑卒中发生时间问题，只有16%和17%的患者在术后立即表现出明显的异常，在神经影像学扫描中其栓塞的分布和其多样性大部分与栓塞相符合，栓塞性梗死既可累及到脑前循环也可累及后循环。一项术后的研究表明，后循环脑卒中大多数是心脏外科术后栓塞所致。

在心脏外科患者中，有确切的证据支持大的血栓(直径>200μm)和微小血栓是其神经系统并发症的主要原因。大的血栓(与动脉粥样斑块脱落或破裂有关)常导致局灶性定位损伤，而颗粒性微小栓子(白细胞和血小板聚集物、脂肪或空气)则可能更多表现为弥散的微细认知功能紊乱。

栓子可能产生于已有的心脏异常(如心室功能不全、心房扩大和主动脉粥样斑块)或者是术后的心律失常。有证据表明，术中和术后栓塞与主动脉溃疡性粥样硬化性斑块病变有关，夹闭升主动脉并行主动脉切开术可释放出胆固醇或钙化斑块的碎片。图99-1显示冠状动脉旁路移植术术后死亡患者的主动脉病变。图99-2显示撤掉动脉夹后，放置在动脉中滤网内所收集到胆固醇结晶和其他物质的碎片。

一组研究显示，冠状动脉旁路移植术手术过程中可以探测到栓塞信号，34%的栓塞信号是在主动脉夹释放后被探测到，另有24%的栓塞信号是在主动脉部分关闭的钳夹释放后被发现。心脏外科手术后探查到微小栓塞的数目与认知功能研究中所发现的异常具有相关关系。图99-3显示撤除动脉夹后由TEE检测到的多个主动脉微小栓子。图99-4和图99-5是当主动脉操作时动脉夹释放后经颅多普勒记录到的结果。

尸体解剖发现在心脏外科手术后死亡的患者中可以见到严重的双侧边缘区梗死。脑和其他内脏(心、肾、脾、胰)的小动脉内均可发现胆固醇结晶栓子。TEE能够在术前、术中探测到主动脉内突入管腔的溃疡性斑块。在1例反复发生外周栓塞的患者中，经外科手术取出了1个突入管腔的动脉粥样硬化性斑块。TEE检测发现的主动脉内动脉粥样硬化性斑块碎片与栓塞事件存在相关性。对严重主动脉粥样硬化性斑块的患者，在手术过程中可将B型超声探头放置在主动脉以检测斑块。超声图像显示58%的患者有主动脉粥样斑块，而术中视诊和触诊仅能在24%的患者发现主动脉存在粥样斑块。升主动脉的粥样斑块是

冠状动脉旁路移植术手术后脑卒中的重要危险因素。准备进行择期心脏外科手术的患者，应该考虑术前使用TEE检查来判断心脏病变、血栓、心脏功能和主动脉粥样斑块。

血栓栓塞性梗死经常在必须停用抗凝药物行外科手术后的几天内发生，在心脏外科手术后的患者中，激活的凝血因子常造成血液的高凝状态。弥散性血管内凝血、获得性抗凝血酶Ⅲ缺陷、获得性蛋白C缺陷并不少见。心肺旁路手术后凝血纤溶系统的激活通常可持续2个月。在一些患者中，外科手术后的高凝血状态可导致粥样硬化性狭窄的血管发生闭塞性血栓，新形成的血栓可以导致动脉内栓塞。心脏外科相关的神经系统损伤绝大部分都与心脏、主动脉和动脉内栓塞有关。

3. *术后脑病：微栓塞和其他原因* Gilman描述了开胸心脏手术后广泛的中枢神经系统紊乱现象（以意识和行为水平的改变及精神紊乱为特征），目前这种现象被统称为脑病。其临床和影像学检查均未发现明显的神经系统局灶性病变征象或大的局灶性梗死。脑病的发生率差异较大，在一组研究数据中，1 669例冠状动脉旁路移植术患者中有57例（3.4%）在术后出现了精神状态的改变，包括谵妄和脑病。克里夫兰临床医学中心前瞻性研究表明，在术后的第4天有11.6%的患者发生了脑病。

脑病有多种病因，颗粒状物质的栓塞被认为是首要的致病原因，这一发现也导致术中所采用技术的不断改进，包括使用膜式氧合器取代气泡式氧合器和持续过滤技术。这些技术的改进明显降低了大栓子（>25mm）导致栓塞的危险性，但对预防空气、脂肪和颗粒状微小栓子引起的栓塞没有帮助。

一项对心肺旁路术或造影术后死亡患者的尸体解剖研究引起对上述问题的重视。局灶性小毛细血管和小动脉扩张症（small capillary and arteriolar dilatations，SCADs）在脑部较为常见。大约一半小毛细血管和小动脉扩张症患者的扩张毛细血管内有双面晶体胆固醇样物质，这种小毛细血管和小动脉扩张症至少可以部分解释心肺旁路术后发生脑血流减少的原因。小毛细血管和小动脉扩张是医源性产生的微栓子所致，但目前尚不清楚这些微栓子的起源。其形态学与空气和脂肪极为相似。

脑病的其他病因也比较常见。由低血压和低血流灌注造成的广泛缺氧、缺血是已被确定的原因。药物也是术后非常常见的引起脑病的原因，特别是氟派啶醇、麻醉药和镇静药。术中大量使用吗啡及阿片类药物的停药，可能引起不安和极度兴奋。激动和不安经常是器质性脑病的早期表现，为了使患者安静和镇静常需使用氟派啶醇、巴比妥类、酚噻嗪类、地西泮等药物。在这些药物失去药效患者苏醒后可再发精神激动，因而需给予更多的镇静药。氟派啶醇可引起强直、不安、情绪激动、幻觉和精神混乱。在实验动物中，氟派啶醇能使脑卒中后的恢复推迟长达数月，因此不推荐使用。酚噻嗪类药物和镇静药均可引发异常。总之，使用镇静药和麻醉药应该选择最小剂量，而且应当尽早逐渐减量。

4. *术后颅内出血* 心脏外科手术后大脑内或蛛网膜下腔出血时有报道，在先天性心脏病患儿的修补术后或心脏移植手术后更常见。其发生的可能机制是颅内小血管不能适应脑血流灌注的骤然增加而导致颅内小血管破裂。因为通常心排血量降低是一个较长的过程，而手术导致的心排血量增加却是一个骤然的变化。其他情况下发生的脑血流或血压突然地增加也是颅内出血的原因。

5. *类卒中：术后外周神经并发症* 在心脏外科手术后常常发生臂神经丛和周围神经损伤，并可能与中枢神经并发症相混淆。一组研究表明，13%的患者可出现新的外周神经系统异常。常见的损伤通常是单侧臂神经丛异常，其特征包括肩痛和一侧手的经常性无力、麻木。这种异常也可能与手术时上肢摆放姿势导致，臂神经丛的下丛受到牵拉有关。尺神经、腓神经以及隐神经的损伤也较为普遍，且亦与上肢摆放姿势有关。膈肌、声带麻痹很可能与心脏外科手术中对喉返神经和膈神经造成的局部损伤有关。

三、脑病变对心脏的影响

已知，由于脑部病变和突然情绪激动可导致心肌的改变（心肌细胞坏死）、心律失常、肺水肿、心电图改变和猝死。

（一）心脏损害

死于急性中枢神经系统病变的患者中，最常见的两种心脏改变是片状心肌坏死和心内膜下出血。这些心脏异常改变的程度是不均一的，轻者可见保留横纹的嗜伊红染色心肌细胞，重者可见到心肌细胞变成嗜伊红的致密收缩带。这些改变通常被称为心肌细胞坏死。亦可见到明显的心内膜下瘀点和明显的出血。早在1950年就曾经有文献描述过上述表现，但对其认识明显不足。一项研究发现，在死于颅内压迅速增高的脑病变的患者中心肌变性的发生率非常高。在中枢神经系统病变的患者中，与应激有关的儿茶酚胺类和皮质激素释放，至少是其心脏损害的部分原因。

（二）心电图和酶学改变

在脑卒中特别是蛛网膜下腔出血的患者中，心电图可表现为Q-T间期延长；巨大的、宽的、类似"过山车"的倒置T波和U波。这些改变通常被称为脑性T波。连续心电监护脑卒中患者，可见较多的T波和ST段改变及各种心律失常和心肌酶谱异常，心电图的改变可包括Q-T间期延长、ST段压低、T波低平或倒置和U波。较少见到高而尖的T波和ST段抬高的变化（见第13章）。蛛网膜下腔出血导致的左心室功能受损可出现心肌酶的释放和超声心动图室壁运动异常。在心脏受严重影响的患者，心排血量降低可使血管痉挛诱发脑缺血的危险性增加。心肌和骨骼肌细胞酶谱，包括MB肌酸激酶同工酶（MB isoenzyme of creatine kinase，MB-CK），在脑卒中患者常出现异常。脑卒中发病后的4～7d，可以出现缓慢上升及缓慢降低的血清MB-CK浓度变化，这个变化特征明确区别于急性心肌梗死（见第52章），这一心肌酶谱短时间释放的特征与诸如片状、局灶性发生的少量隐性的心肌细胞坏死相一致，在脑卒中患者中，ST段改变、T波异常及心律失常与MB-CK水平升高有明显的相关性。

（三）心律失常

脑卒中患者可发生各种心律失常，最常见的是窦性心动过缓、心动过速和室性期前收缩。有些心律失常是由于原发心脏病所致，但部分患者无疑是继发于脑病变。颅内出血的第1天，窦性心动过缓和心动过速的发生率最高。室性二联律、房室分离和传导阻滞、室性心动过速、心房颤动和束支传导阻滞较少见。所有上述的心律失常在原发性脑干损伤和脑干受压的患者中更易出现。

（四）神经源性肺水肿

脑卒中常并发急性肺水肿，特别是蛛网膜下腔出血（subarachnoid hemorrhage，SAH）以及后循环缺血和出血的患者。70%的致命性蛛网膜下腔出血患者可发生肺水肿，并且肺水肿发生与其颅内压增高及发展的迅速程度有关。

中枢调节的交感神经释放，如颅内压增加导致的交感冲动，可引起全身血管强烈收缩。血液可从高阻力的体循环中进入到低阻力的肺循环中。肺毛细血管压力增加可导致肺动脉高压和肺血管破裂以及肺出血。因肺水肿液体中含有较多蛋白，在心脏功能正常的情况下肺水肿也可发生发展。

（五）猝死

与应激状态有关的猝死，包括所谓的"巫术死亡"，与中枢神经机制有必然的关系。心室颤动-猝死发生的可能原因，与正常或缺血心脏的交感神经系统受到刺激而激发有必然联系。心肌缺血降低了心室颤动的阈值。应激可使中枢神经系统受刺激从而触发心脏自律活动。迷走神经突然受刺激，也可诱发心动过缓和心脏停搏。迷走神经受刺激在室性心律失常发生中的作用尚不确定。髓外侧和脑桥外侧梗死并影响网状结构的患者可发生猝死；这些患者很容易发生各种自主神经调节异常，如血压波动、晕厥、心动过速、突然面红及自主呼吸丧失。

四、影响心脏和脑的血管疾病

（一）动脉粥样硬化

最常见和最重要的，同时累及心脏和脑的血管疾病是动脉粥样硬化。脑卒中患者最常见的死亡原因是冠状动脉疾病，而冠心病患者中，颅内及颅外的动脉粥样硬化也很常见。

1. 病理学和主要病变部位　白人男性，动脉粥样硬化病变主要累及颈部的颈内动脉（ICA）起始部，以及椎动脉（VA）的起始部。脂纹和扁平斑块最先容易累及颈总动脉（CCA）后壁的区域，该部位与颈内动脉和颈外动脉（ECA）分叉处相比，后者剪切力较低。该部位的动脉粥样斑块与

主动脉或冠状动脉斑块没有差别（见第 44 章）。首先，斑块逐渐扩展侵蚀至颈内动脉管腔，有时还侵蚀颈总动脉（图 99-6）。动脉粥样斑块通常最先发生于椎动脉的起始部，或从锁骨下动脉发生后延伸至椎动脉起始部。斑块增长至一定程度就会影响动脉涡流、血流及动脉运动，导致斑块局部并发症发生。如斑块破裂、溃疡、附壁血栓以及斑块表面的内皮受损，形成闭塞性血栓。与血管壁结合松散的新鲜血栓可快速扩展并导致管腔栓塞。由于颈内动脉在颈部没有分支，血栓常向颅内延伸，通常远达眼动脉第一分支处，该分支通常起源于颈内动脉颅内虹吸部。而对椎动脉而言，发自颈外动脉和甲状颈干动脉的侧支循环共同重新组成了颈部的椎动脉，因此限制了血栓的扩展。在闭塞性血栓形成后的 2～3 周，血凝块逐渐机化，因此扩展或发生闭塞的可能性明显减小。颈内动脉或椎动脉严重狭窄或闭塞所导致的颅内血流减少，通常可刺激产生足够的侧支循环。



图 99-6　颈内动脉斑块 B 超图像和颈动脉标本

A. B 型超声图像显示颈内动脉起始部斑块；B. 颈动脉标本。斑块（单箭头）正对颈内动脉和颈外动脉血流分叉处（双箭头）

图 99-7 显示颅颈循环中动脉粥样硬化的好发部位。注意这些部位集中在血管分支和血液分流处。脑动脉粥样硬化的分布有明显的种族和性别差异，白人男性的病变通常发生在颈内动脉和椎动脉起始部。颈内动脉起始部有病变的患者，常伴有高胆固醇血症，冠状动脉疾病以及外周血管闭塞性疾病。除了基底动脉（BA）和颈内动脉的虹吸部外，颅内闭塞性病变仅发生在颅外病变已经非常明显的患者。黑人以及中国、日本、泰国裔的个体，颅内闭塞病变发生率高，而颅外病变发生率低。颅内病变在女性和糖尿病患者更多见。通常，有颅内闭塞性病变的患者，冠状动脉和外周血管闭塞性病变的发生率不高。

2. 缺血的发生机制　闭塞性病变患者有两种不同的机制导致缺血——血流灌注不足和栓塞。只有在管腔直径明显缩小导致远端灌注降低时，才会发生血流灌注不足。当血流缓慢减少时，脑血管网具有非常强大的侧支循环形成能力。具有严重颈内动脉起始部闭塞性病变的患者，尽管血流已明显减少仍可以没有症状，即使当血管突然闭塞，譬如在结扎颈动脉治疗脑动脉瘤时，发生持续性脑缺血的患者仍少得惊人。大多数患者在动脉闭塞后几天或至多 2 周内，侧支循环可充分形成并达到稳定状态。

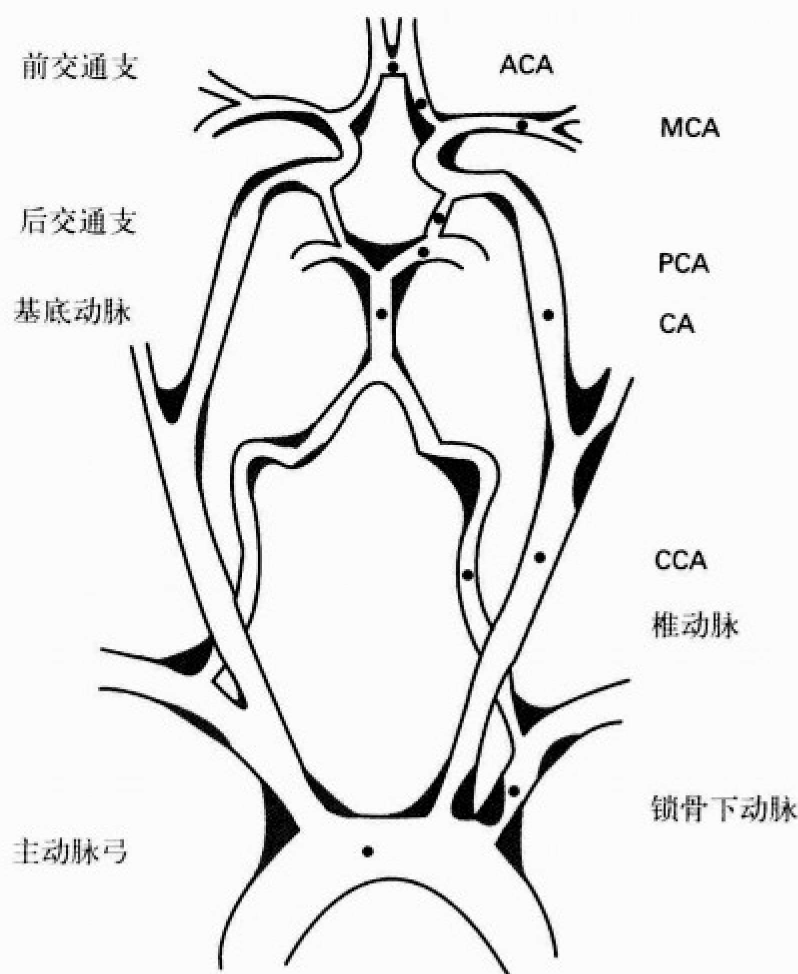


图 99-7　动脉粥样硬化性管腔狭窄的好发部位：黑色区域代表斑块

ACA. 大脑前动脉；CCA. 颈总动脉；ICA. 颈内动脉；MCA. 大脑中动脉；PCA. 大脑后动脉。（摘自：Caplan LR. 脑卒中：临床入门. 第 3 版，波士顿：Butterworth-Heinemann，2000，已征得同意）

与血流灌注不足相比，动脉栓塞是导致脑梗死更为常见也更为重要的原因。然而灌注不足可能会限制栓子的清除。在大脑前循环梗死患者，血管造影显示颈内动脉血栓远端的颅内动脉栓塞的发生率非常高。这些栓子最常累及大脑中动脉及其分支。如果再次造影，或在卒中 48h 后行血管造影，通常不会显示大脑中动脉闭塞。动脉内的栓子通常碎裂或向远端移动。动脉栓塞在后循环也很常见，栓子通常来自椎动脉起始部和颅内椎动脉，最常见的栓塞部位是颅内椎动脉、大脑后动脉以及基底动脉远端分叉部。

3. *临床表现*　许多患有动脉粥样硬化闭塞性病变的患者是无症状的。血流灌注不足和栓塞最常见的症状是头痛，一过性脑缺血发作，以及与脑梗死相关的神经系统症状。头痛由脑梗死后继发性血管扩张及脑水肿所致。与寻常不同的头痛通常是卒中先兆。一过性脑缺血发作由血流灌注不足和动脉栓塞所引起。通常，由体位变化引起的、持续时间非常短暂、每次症状类似的发作是由血流动力学机制所介导。相反，血栓导致的发作，持续的时间较长，发作不频繁。许多临床诊断为一过性脑缺血发作（即没有持续的症状或体征）的患者其神经系统影像检查提示脑梗死。脑卒中可有多种时相特征，如起病时症状最严重或症状呈波动性、阶梯性或逐渐进展。这些时相特征与侧支循环是否充分、血栓的延伸和栓塞的形成有关。

神经系统症状和体征取决于脑缺血的区域。表 99-2 概括了颅内和颅外大血管闭塞最常见的临床表现形式。

4. *诊断检查*　对大多数患者来说，导致卒中的脑及血管病变的性质和严重程度是可以确定的。CT 和 MRI 可以对脑部病变进行定位，区分梗死和出血，确定病变区域、范围及大小。CT 或 MRI 通常是可疑脑卒中患者的首选检查，因为这两项检查提供的信息可使临床医生排除非血管性疾病如肿瘤或脓肿、鉴别缺血与出血、显示硬脑膜下血肿、识别受累血管区域和确定脑损伤范围。

可通过分析神经系统症状和体征的性质以及 CT 和 MRI 显示的脑部受累位置来推断受累血管区域。超声心动图尤其是经食管超声心动图明显改善了探查潜在心源性栓子的能力（见第 15 章）。

超声技术可用于筛选大脑前循环（颈动脉）和后循环（椎-基底动脉）中颅内外大动脉的阻塞性病变。B 型超声扫描和多普勒频谱，包括脉冲多普勒及连续波多普勒（continuous wave，CW），是筛选颅外病变的两个最重要的诊断方法。高频（5-～10-MHz）B 型超声系统可提供血管的纵向及横向实时图像，清晰显示颈动脉分叉（CCA，ICA 近端及 ECA）及 Vas 近端的解剖影像（图 99-8）。斑块钙化和血栓则很难显示出来。脉冲多普勒可从流动的血柱记录频移，多普勒分析可显示血流的方向和速度。多门控多普勒和 B 型超声扫描目前可被同时应用，被称之为复式系统。该复式系统在区别正常及轻度狭窄动脉与中度狭窄（30%～70%），以及区别严重狭窄（>70%）动脉病变方面大约提高了 90% 的分辨能力。B 型超声扫描有时可提示溃疡或斑块内出血的存在，

表 99-2 各部位脑血管闭塞性疾病的常见症状

ICA 起始部	同侧暂时性单眼盲;MCA 和 ACA 症状
ICA 虹吸部(ICA 近端至眼动脉)	与 ICA 起始部相同
ICA 虹吸部(ICA 远端至眼动脉)	MCA 和 ACA 症状
ACA	对侧下肢无力及耸肩无力
MCA	对侧运动、感觉、视觉丧失
	左:失语
	右:左侧视野忽略,损伤感觉迟钝,情感淡漠,耐力减退
AChA	对侧运动、感觉、视觉丧失,通常无认知能力改变
锁骨下动脉(近 VA 处)	上肢耐力减退,手冷,暂时性眩晕,定向力改变,复视
VA 起始部	与锁骨下动脉相同,但无同侧上肢、手部异常发现
VA 颅内部	侧髓综合征;蹒跚步态和定向力改变(小脑梗死)
BA	双侧运动能力减弱;眼肌麻痹,复视
PCA	对侧偏盲,偏身感觉丧失
	左:失读症伴失写症
	右:左侧视野忽略

ACA. 大脑前动脉;AChA. 脉络膜前动脉;BA. 基底动脉;ICA. 颈内动脉;MCA. 大脑中动脉;PCA. 大脑后动脉;VA. 椎动脉

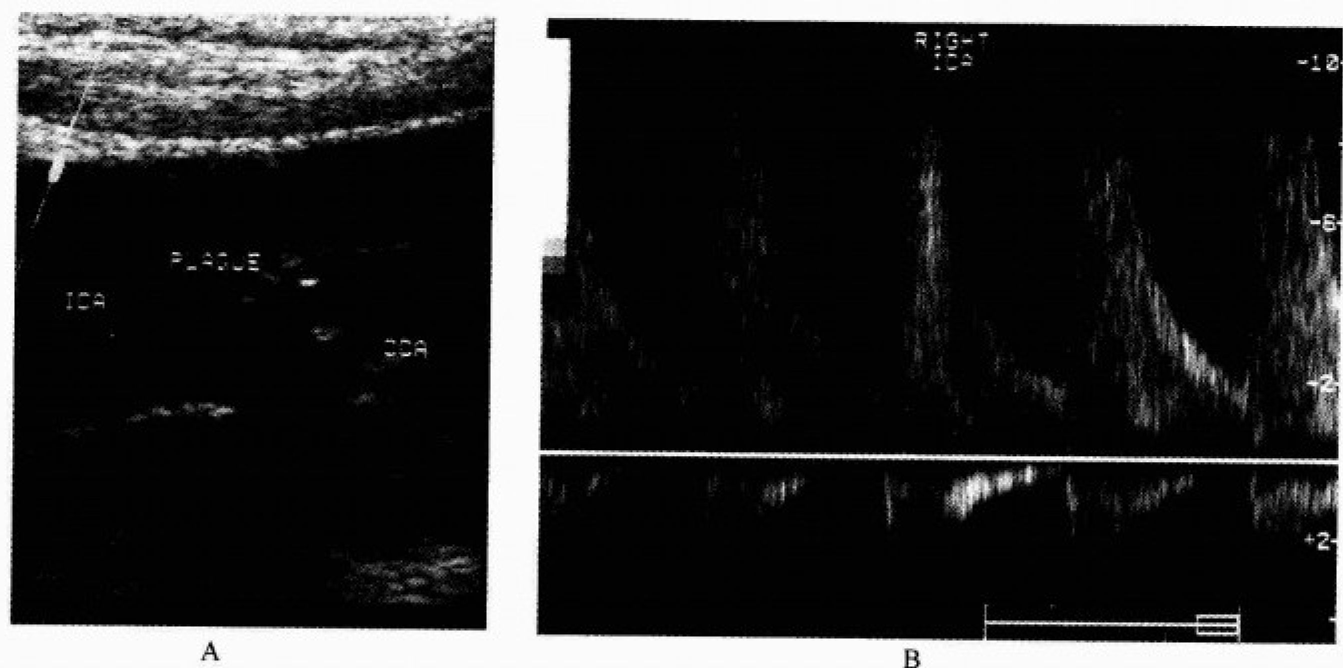
后两者表现为斑块内的非均质影像。连续波多普可采用一个可移动的探头沿颈动脉和椎动脉测量血流速度;该技术比复式系统耗时少且价格低,在熟练的操作下可精确测量出高度的血管狭窄。超声技术不能可靠地分辨完全梗阻和高度狭窄。彩色血流和能量多谱勒可显示涡流和血流动力学改变。

经颅多普勒超声用于分析颅内动脉狭窄,并提供有关颅外动脉阻塞性病变对颅内影响的信息。该技术利用颞骨的软化点及天然孔隙(眶及枕骨大孔)作为超声记录窗。探头的测量深度和角度可调,因此可以记录颅内所有大动脉的血流速度和声谱。颅外超声和经颅多普勒均能可靠地显示较大的阻塞性病变。采用经颅多普勒进行颅内动脉的连续记录,可非常敏感和精确地检测流经探头下的栓子。微栓子信号的例证见图 99-4 和图 99-5。

磁共振血管造影(MRA)是显像颅内和颅外动脉狭窄及阻塞部位的另一种方法。采用螺旋 CT 设备及静脉注射造影剂的 CT 血管造影(CTA)也能清楚显示颅颈部的主要大动脉。当超声和 CTA 或 MRA 不能明确血管病变,或临床可施行介入治疗时,可行标准的经导管血管造影术。

5. *治疗* 为进行合理治疗,应明确以下几方面:阻塞性病变的部位、性质及严重程度;脑病变的部位、范围及可逆性;血液组份及凝血能力。指导治疗的依据不能单靠症状的时相特征,如一过性脑缺血发作,进展性卒中或所谓的完全性卒中。这些时相特征不能预测缺血的原因和机制,不能分辨是否存在梗死,不能确定患者是否会发生缺血加重或缺血复发。

医生应首先应明确是否存在特殊治疗的指征。非常严重的神经系统缺陷,严重的并存疾病(痴呆,癌症等)以及心理社会经济原因都可能使患者不适合做特殊治疗。如果治疗可行,下一个应考虑的问题是哪部分脑组织存在进一步缺血危险,进行特殊治疗的益处/风险比如何。临床医生应根据发病原因及所存在的功能缺陷来确定进一步缺血危险的脑组织。例如,由于内囊前肢一个小的腔隙性脑梗死导致轻度半身不遂的男性,可能由于小动脉的闭塞导致其供血组织完全梗死。这种情况下,治疗应包括控制微血管病的病因,即高血压。但是,如果同一患者由于颈内动脉病变导致中央前回发生小的皮质部梗死,颈内动脉区其余部分就存在进一步缺血的危险,则应采取更积极的治疗。假设患有中等大小的大脑中动脉梗死,如果患者是一个伴有内脏动脉粥样硬化性疾



A　　B

图 99-8　颈动脉斑块复式扫描

A. B 型超声图像显示斑块突入颈内动脉管腔。B. 斑块水平的多普勒图谱显示与狭窄有关的高电压

病的中国妇女，她出现脑组织进一步缺血的可能性很小，可不必积极治疗。但是，假如该女患者的缺血是由于心源性栓子引起的，其大脑的全部其他部位就可能存在被另一个栓子栓塞的危险。较新的 MRI 技术—弥散加权及灌注成像 MRI 以及联合应用 MRA，即使在症状出现后非常短的时间内也能显示出已经发生梗死的脑组织，或处于低灌注但未发生梗死的脑组织。

脑组织缺血风险小的患者不适合进行特殊治疗。如果患者仍有相当大的组织缺血的危险，可参照表 99-3，根据致病血管病变的部位及严重程度直接治疗。颈动脉内膜切除术(carotid endarterectomy，CEN)对于患有严重颈内动脉狭窄(>70%)有症状的患者是有效的治疗。

表 99-3　抗凝和抗血小板聚集药应用的建议

1. 肝素(标准剂量)
短期，2～4 周。通常静脉输注，保持 APTT 在 60～100s(对照 APTT 的 1.5～2 倍)
(1)对明确的心源性脑栓塞应立即治疗(大面积脑梗死、高血压、细菌性心内膜炎或败血症时应延迟应用或禁用该治疗方案)
(2)患有颈内动脉起始部，颈内动脉虹吸部，MCA，VA 或 BA 严重狭窄或闭塞伴有临床神经系统功能缺陷不太严重的患者。后续治疗应当包括华法林或外科治疗
2. 肝素(皮下小剂量)
用于预防卧床脑卒中患者的深静脉血栓形成(除非存在禁忌证；见第 54 章)
3. 华法林
通常与肝素的应用重叠；保持凝血酶原时间约为 INR 2.0～3.0(为对照组的 1.3～1.5 倍)
(1)长期(>3 个月)
a. 心源性脑栓塞伴风湿性心脏病，心房颤动伴心房增大或既往有过脑栓塞，人工瓣膜，以及高凝状态的患者
b. 患有 ICA 起始部、ICA 虹吸部、MCA 主干、VA 及 BA 严重狭窄患者。研究显示可用在动脉闭塞后至少 3 周
(2)短期(3～6 周)
新近发生的 ICA、MCA、VA 及 BA 闭塞的患者
4. 抗血小板聚集药(阿司匹林，噻氯匹定，氯吡格雷)
(1)颅外及颅内动脉存在斑块病变不伴严重狭窄
(2)患有红细胞增多症或血小板增多症并导致缺血发作的患者

APTT. 活化的部分凝血激酶时间；BA. 基底动脉；ICA. 颈内动脉；INR. 国际标准化比值；MCA. 大脑中动脉；VA. 椎动脉

无症状性颈动脉研究(the asymptomatic carotid artery study,ACAS)提示,对于无症状的严重颈动脉狭窄患者,由于外科手术并发症的发生率及死亡率很低,外科医生操作的颈动脉内膜切除术略优于内科药物治疗。为保证疗效,术者的手术并发症发病率及死亡率不应高于2%～4%。对患有颅外椎动脉内血栓导致颅内栓塞,或少见的难治性的后循环血流动力障碍导致的脑缺血患者,择期实施颅外椎动脉手术也是可行的。

对于轻中度颅外或颅内动脉狭窄,推荐应用改变血小板聚集及黏附的药物。这些患者的缺血机制很可能是"白血栓"——血小板纤维蛋白血栓。随机临床试验证实,阿司匹林、噻氯匹定、氯吡格雷以及含有25mg阿司匹林和200 mg控释双嘧达莫的片剂每日2次,口服,对许多一过性脑缺血发作和小卒中患者均有效。许多非甾体类抗炎药以及含有十二烷戊酸的ω-3鱼油均具有抗血小板作用。氯吡格雷与噻氯匹定效果相似且严重出血的并发症较少(见第54章)。

对患有颅内大动脉严重狭窄的患者,如无禁忌证,推荐应用华法林。抗凝水平应使INR保持在2.0～3.0。抗凝治疗应持续至少2个月。可用TCD及(或)MRA或CTA监测颅内动脉状态。患有严重颅外动脉狭窄而非手术适应证或拒绝手术者可行同样的药物治疗。第一次就诊时即有动脉完全闭塞的患者,肝素及华法林治疗应维持2～3个月。

溶栓药,尤其是重组组织型纤溶酶原激活药(recombinant-tissue-type plasminogen activator,rt-PA)和链激酶已被经静脉和动脉应用于急性脑缺血患者。一项对动脉病变未确定的患者所进行的临床研究证实,缺血发作1.5～3h内静脉应用rt-PA具有显著的临床益处。但是,在这项研究及其他研究中,6%～12%的溶栓患者发生了严重颅内出血。非对照研究显示,静脉内应用溶栓剂对颅内动脉远端血栓闭塞性病变有较好疗效。而对颈部和颅内颈内动脉闭塞,尤其是侧支循环差的患者,静脉应用溶栓剂后很少出现颅内再灌注。动脉内应用尿激酶溶栓对开放前循环颅内动脉闭塞也被证实有效。对原有严重动脉硬化狭窄基础上出现原位血栓形成的患者,其疗效不如单纯血栓栓塞患者。溶栓治疗的剂量、疗程、给药方式以及应用人群尚未确定。作者认为,应用溶栓剂前应行血管影像检查。脑及血管影像检查可帮助临床医生确定哪些患者应接受溶栓治疗,并为选择给药途径提供依据。

由于所有的动脉粥样硬化患者都存在病变进展的危险,因此控制危险因素非常重要,住院期间就应开始实施。危险因素包括吸烟、高脂血症、肥胖、缺乏体力活动及高血压(见第43章)。急性缺血期间血压不应降得过低,因可能会降低侧支动脉血流。脑卒中后3～4周可开始控制血压。康复治疗也应当尽早开始。

(二)冠状动脉疾病合并脑血管疾病的治疗

在考虑有脑缺血症状患者的心脏外科手术时,术前应用非侵入性检查[超声及(或)MRA]明确脑血管病变范围,并明确心脏及冠状动脉的解剖和功能非常重要。有时需要实施分阶段外科手术。对某些外科手术风险极大的患者,也可考虑用抗凝治疗替代外科手术。当然,从术前开始并持续到术后都应当采用理想的药物治疗。

(三)体循环动脉高血压

无论急、慢性高血压,均能损伤颅内深部穿通性小动脉;加速颅外血管及颅内大血管动脉粥样硬化的发展;并可导致腔隙性梗死的缺血综合征,即白质及灰质基底部结构的弥漫性缺血病变(Binswanger's病),以及颅内出血。高血压在动脉瘤样体动脉高血压患者中发生率也较高,并可能导致动脉瘤增大和破裂。

高血压尤其容易损伤发自主要颅内动脉的垂直穿通性深动脉(图99-9)(见第61章)。对高血压患者这些动脉的连续切片显示出以局灶性微动脉瘤增大及透壁小出血渗出构成的特征性病变。内膜下泡沫细胞可使管腔消失,小动脉血管壁内可发现粉红染色的、无定型的类纤维素物质。中膜常明显增厚,可见多处血管被螺旋状、杂乱的以及纤细的结缔组织取代,使正常的血管分层结构消失,导致脂质透明变性及纤维素样变性等节段性的动脉机化改变。微动脉瘤在高血压颅内动脉出血患者以及老年高血压患者中十分常见。

高血压患者脑缺血的两个主要类型,一是散在的腔隙性脑梗死,另一为更弥散的白质和灰质变性伴神经胶质增生。两者均由颅内深动脉及小动脉硬化性改变所致。腔隙(孔)性梗死是指由供

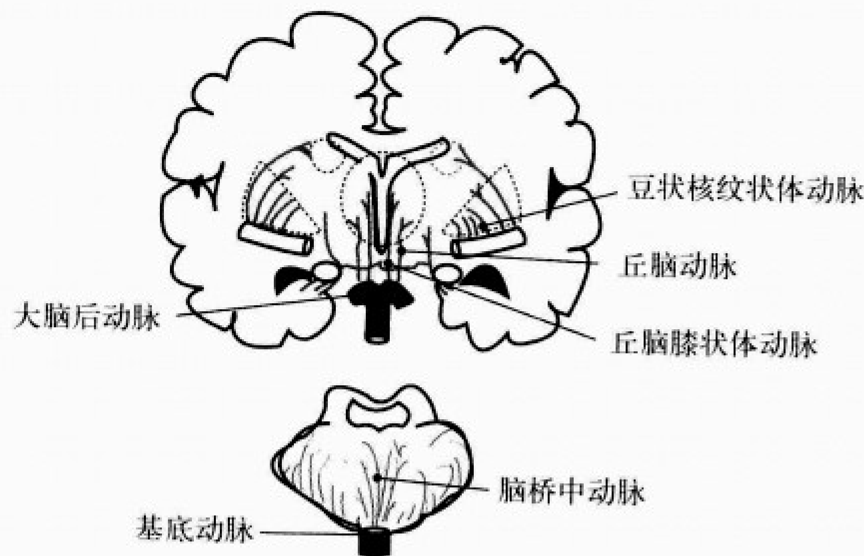


图 99-9 易发生脂质透明变性和微动脉瘤的深部穿通性动脉(深蓝色)

这些动脉闭塞导致腔隙性脑梗死，这些动脉破裂可致颅内出血。(摘自：Caplan LR. 脑卒中：临床入门. 第3版，波士顿：Butterworth-Heinemann，2000，已征得同意)

应缺血脑组织的穿通动脉发生脂质透明变性所产生的小而深的梗死。其他血管病理改变如微夹层和微血栓有时也可引起腔隙性梗死。有些患者血压正常，仅在动脉分支开口部位或主支动脉及其发出分支的部位内有微小的动脉粥样硬化病变(所谓的微动脉瘤)。血管淀粉样变也可导致正常血压及高血压患者发生微小的深部的脑梗死。单发性腔隙性梗死引起分离的临床综合征。最常见的综合征是单纯运动型轻瘫、单纯感觉型卒中、共济失调型轻瘫，以及发音困难-笨手综合征(见第61章)。

自 CT 和 MRI 问世以来，人们普遍认识到伴有腔隙性脑梗死的高血压患者的脑白质区常常存在更弥散的改变，称为白质疏松。其临床表现包括：急性卒中；神经系统症状亚急性进展；痴呆，尤其是额叶情感淡漠型；缓慢曳行步态；以及帕金森病，锥体系症状和假延髓病症状。其临床症状和严重病理学异常与 1894 年和 1895 年 Otto Binswanger 及其学生 Alzheimer 和 Nissl 描述的部分一致。在脑白质萎缩区和神经胶质增生的部位，表现为深部动脉增厚、透明样变性、脂质透明变性，有时可见淀粉样变性血管病变。通常能够发现并存的腔隙性脑梗死灶。其发病机制最可能与弥漫性深部血管狭窄以及微血管血流和灌注的改变相关。有些研究提示这类患者存在血液流变学改变和血黏度增加，部分患者患有红细胞增多症。根据临床表现、CT 和 MRI 异常，并排除皮质梗死、大动脉闭塞或心源性栓塞，即可作出诊断。

高血压性颅内出血：颅内出血(intracerebral hemorrhage，ICH)约占所有脑卒中患者的 10%。其他病因包括头部创伤、血管畸形、出血体质、药物(尤其是苯异丙胺和可卡因)、血管淀粉样变及颅内动脉瘤。习惯上将自发性颅内出血等同于高血压性脑出血。然而许多患者并无高血压病史，尸检也无高血压相关的血管病变。血压急性升高及(或)流入大脑的血流急剧增加(表 99-4)可引起颅内出血，这是由于血压突然升高，引起毛细血管和小动脉破裂所致。

表 99-4 导致血压或血流急剧变化引起颅内出血的病因

药物，尤其是可卡因和苯异丙胺
新近发生的动脉高血压
嗜铬细胞瘤
冷出血(暴露于低温环境)
牙科椅出血
第Ⅴ对脑神经颅内手术
对三叉神经痛进行第Ⅴ对脑神经立体定向治疗
颈动脉内膜剥脱术(反射性高血压和再灌注)
心脏移植，尤其在儿童
儿童先天性心脏病的外科修复
偏头痛

高血压颅内出血发生在深部穿通动脉，因此其病变部位与这些动脉的分布相平行。血肿发生在与腔隙性梗死灶相同的部位；最常见的发病部位是壳核/内囊(30%～40%)，尾状核(8%)，叶白质(20%)，丘脑(15%)，脑桥(10%)以及小脑(10%)。在致命性血肿，穿通动脉部位常见微动脉瘤以及脂质透明变性，而血肿常使病损中部所见不甚清楚。位于外周的环形纤维蛋白珠提示破裂部位。小动脉和毛细血管在病变中心破裂，突然增加局部组织压力并压迫相邻的毛细血管使之破裂。随着血肿周边的不断增大(图 99-10)，局部组织压力不断增加，最终导致颅内压增加直至血肿不再增大。另一方面，当病变处出血进入脑室系统或大脑表面的蛛网膜下隙时颅内压下降。

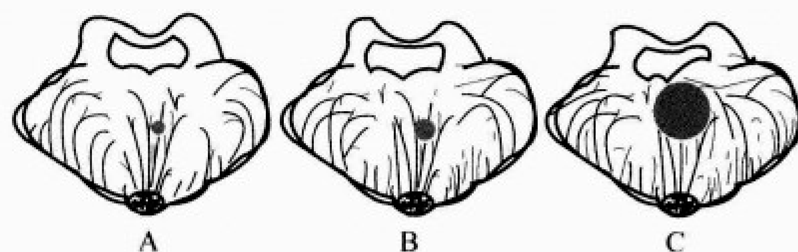


图 99-10　高血压合并脑桥颅内血肿的逐渐演变

A. 旁正中穿通动脉的早期渗血；B. 和 C. 血肿增长。(摘自：Caplan LR. 脑卒中：临床入门. 第 3 版，波士顿：Butterworth-Heinemann，2000，已征得同意)

(1)临床表现：颅内出血患者最常表现为神经系统症状的逐渐进展；症状不是突然出现，与蛛网膜下腔出血类似。最先出现的神经系体征与出血部位直接相关(如，左侧壳核出血的患者可能首先出现右上肢无力或麻木)，而小脑出血的患者最先出现步态蹒跚和失平衡。随出血的增加，局灶体征加重。当血肿体积增大到引起颅内压升高时，会出现头痛、呕吐及反应能力下降。出血少而局限时可无头痛，患者仍清醒。发病过程和症状类似所谓的进行性缺血性卒中。半数以上颅内出血的患者无头痛或头痛不是其主要症状。并非所有患者都有意识丧失，但其出现是预后不良的一个征兆。血肿的临床定位要依据对瞳孔反应、眼部运动以及运动征象的存在和分布的分析。

(2)诊断：非增强 CT 及 MR GRE 显像既可精确显示颅内出血的部位、大小、形状、出血范围，也可证实脑室及其表面引流、周围水肿以及周围组织受压的移位。在急性脑出血患者很难解释常规 MRI(无 MR 敏感性及 GRE 序列)的结果，但陈旧性血肿通过显像含铁血黄素灶而很容易被显示。二维超声上获得的敏感性加权的影像可显示非常早期的颅内出血。在显示动静脉畸形和海绵状血管瘤方面 MRI 优于 CT。通常不需要行腰椎穿刺。非典型部位，无高血压病史以及 MRI 显示异常血管回波，是血管造影术的适应证。

(3)预后和治疗：昏迷、颅内压升高以及大的颅内血肿(CT 影像直径>3cm)均提示预后不良。通常情况下，严重的体循环高血压应行降低血压治疗，但不应过度。血肿引起颅内压、脑脊液压以及硬脑膜窦压力的同步升高。颅内出血患者可死于颅内压的升高。为增加脑灌注，维持动静脉压力阶差，必须适当升高体循环动脉压。体循环血压降得过低可导致临床症状恶化。应密切监视患者的反应状态和神经系统体征以及血压情况。

脑叶、小脑和右侧壳核新出现的血肿，有时可采用成功的外科引流，而不会遗留严重后遗症；有时在 CT 引导下采用立体定向装置。引流适应证为：颅内压升高以及存在需要去除的病变(肿瘤、动静脉畸形、动脉瘤)。血肿去除后会残留一个不连续的腔，但不会破坏其表面的皮质。

小血肿通常会很快消退，除控制血压外不需其他特殊治疗。而巨大血肿通常在患者得到治疗前可使其致死或致残。对中等大小的血肿(2～4cm)，在患者被观察过程中，当出现颅内压升高、体征加重或意识减退，如果血肿位置合适，则是引流的适应证。

(四)蛛网膜下腔出血

尽管血压急剧升高(如由可卡因或苯异丙胺所致)有时可导致蛛网膜下腔出血，但大多数蛛网膜下腔出血不是由高血压直接引起的，而可能是由出血体质、创伤和血管淀粉样变性所致。导致蛛网膜下腔出血最常见的病变是血管的异常，如大脑表面或邻近其表面的动脉瘤和血管畸形。蛛网膜下腔出血时的血可直接流入蛛网膜下隙(腔)并快速弥散至脑脊液(cerebrospinal fluid，CSF)走行的路径。通常是在体循环动脉压下血液突然释放，引起至少暂时性出现的颅内压急剧升高，并出现头痛、呕吐、突然的意识行为和记忆障碍。有些患者，血液的喷射和散布可引起颈痛、背痛或坐

骨神经痛而不出现头痛。患者通常出现情绪激动、不安或嗜睡，伴有颈项强直。

蛛网膜下腔出血最常见的原因是颅内小动脉瘤破裂出血。常常有"警告性出血"的既往史—即突然发作的不同于往常的头痛，可持续数日，且常常无法进行日常活动。动脉瘤通常发生在颅内大动脉的分叉处。最常见的部位是颈内动脉与后交通动脉的接合处，大脑前动脉与前交通动脉的接合处以及大脑中动脉分叉部。如果出血局限于典型部位附近，CT 常可显示破裂部位。增强造影 CT 或 MRI 有时可见大动脉瘤。CTA 和 MRA 是筛选动脉瘤的有效方法。腰椎穿刺对诊断蛛网膜下腔出血非常重要，如果在头痛发生后 24h 内检查，非血性脑脊液可有效排除蛛网膜下腔出血的诊断，然而出血很少或出血超过 72h 时可能会漏诊。脑脊液压力测定、脑脊液黄染、分光光度法脑脊液血红蛋白和胆红素含量测定，有助于明确有无出血、确定出血日期并判定颅内压升高的程度。

动脉瘤性的蛛网膜下腔出血两个最重要的并发症是再出血和血管收缩(即血管痉挛)所致的脑缺血。动脉瘤一旦破裂，无论是小的血小板帽及纤维蛋白帽，还是破裂点或持续的出血，均可导致死亡。纤维蛋白帽溶解可启动再出血。在再出血发生前，应尝试应用外科钳夹动脉瘤囊袋，或血管腔内应用球囊或其他装置以消除动脉瘤。

动脉血管收缩被认为是由于血流或血液成分刺激动脉外膜所致。在血液大量聚集的情况下，动脉血管收缩及其继发的脑缺血和脑梗死的发生率均明显升高。迟发性缺血也可发生于外科手术后，因为对血管的操作可突然促发和加重血管收缩。存在血管收缩的患者经血管造影证实，常有弥漫性脑水肿的临床表现，如头痛、反应灵敏性降低及思维混乱。当血管收缩是单灶或多灶性时，临床可有灶性缺血表现，如偏瘫、失语、偏盲等。血管收缩通常发生在出血后 3～5d。血管收缩的高峰期是发病后 5～9d；如不发生再出血，血管收缩通常在第 2 周后会改善。

血管造影证实，有 30%～70%蛛网膜下腔出血的患者有血管收缩，检出率与检查时间有关。管腔内径＜0.5 mm 的严重血管收缩表现为：正向血流延迟，以及收缩血管远端的血管由侧支循环充盈。经颅多普勒可有效的监测血管收缩，因血管收缩时血流速度增加。单电子发射型计算机断层成像术(Single-photon emission computed tomography，SPECT)也可显示低灌注区并记录迟发缺血。

许多方法被试用于蛛网膜下腔出血后血管收缩的预防和治疗，包括通过腰椎穿刺和早期手术去除血液，应用钙拮抗药等药物减少动脉壁的收缩；通过增加血容量维持灌注预防缺血。目前最流行的方法是早期外科手术，应用尼莫地平(一种钙拮抗药)扩容治疗，尤其是动脉瘤钳夹术。低血容量和低钠血症在蛛网膜下腔出血后很常见，扩容不能逆转血管收缩但有助于维持脑血流灌注。

(五)凝血功能障碍

高凝和凝血功能下降导致的出血可影响大多数器官，包括脑和心脏。凝血增强趋势可由血液有形成分或血清因子的异常所引起。红细胞和血小板数量的增加和功能的异常，如镰刀状红细胞，均可导致血管内凝血，尤其是在脱水和血浆容量降低的条件下更易发生。血小板过度激活或所谓的黏性血小板也能够解释凝血的增强，但在体外很难进行可靠的检测。β-血栓球蛋白含量是血小板激活的良好标志物(见第 54 章)。血清学异常可以是先天的，也可以是后天获得性的。天然抗凝因子(抗凝血酶Ⅲ、蛋白 C 及蛋白 S)的数量下降，对激活的蛋白 C 产生抗性以及凝血酶原基因突变均可导致高凝状态。低蛋白血症患者，尤其是肾病综合征及尿蛋白丢失所致者，上述具有抗凝作用的蛋白含量可减少。纤维蛋白原及各种凝血因子，如因子Ⅷ和Ⅺ的水平在高凝状态患者也可升高(见第 54 章)。在许多此类患者中——服高剂量避孕药、妊娠妇女、癌症患者，血清学和标准凝血试验(体外)均无法明确体内高凝状态的机制。脑卒中患者可能有血小板激活和纤维蛋白形成增多的血清学证据，但机体自身纤溶活性和抗凝活性下降。

测定各种血清抗磷脂抗体引起人们浓厚的兴趣，通常的测定物是红斑狼疮抗凝剂、抗心磷脂抗体及 β_2 糖蛋白 1 抗体。抗磷脂抗体(antiphospholipid antibodies，APLA)活性增加见于系统性红斑狼疮、获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome，AIDS)、巨细胞关节炎

及 Sneddon 综合征（网状青斑和卒中）或与药物相关（如苯妥英钠、酚噻嗪类、普鲁卡因胺、肼屈嗪以及奎尼丁）。当抗磷脂抗体与其他疾病无关，而患者又有高凝的临床证据时，则认为该病是原发性的，称之为原发性抗磷脂抗体综合征。抗磷脂抗体综合征患者，自发性流产、下肢静脉闭塞性疾病以及肺栓塞、脑梗死（常为多发性）、血小板减少症以及梅毒血清学试验假阳性的发生率增加。抗磷脂抗体综合征是老年患者伴发脑卒中的重要危险因素。

全身性疾病患者经常有血沉增快，心肌梗死常常继发或并发脑卒中和肺栓塞（见第 52 章）。习惯上认为这种脑梗死是心源性栓子所致，但有些患者脑梗死的发生无疑是与急性期反应，凝血蛋白含量升高所导致的血栓形成有关。癌症，尤其是黏液腺癌，与多发性血管闭塞、大面积及小面积脑梗死，以及静脉和动脉的闭塞有关。

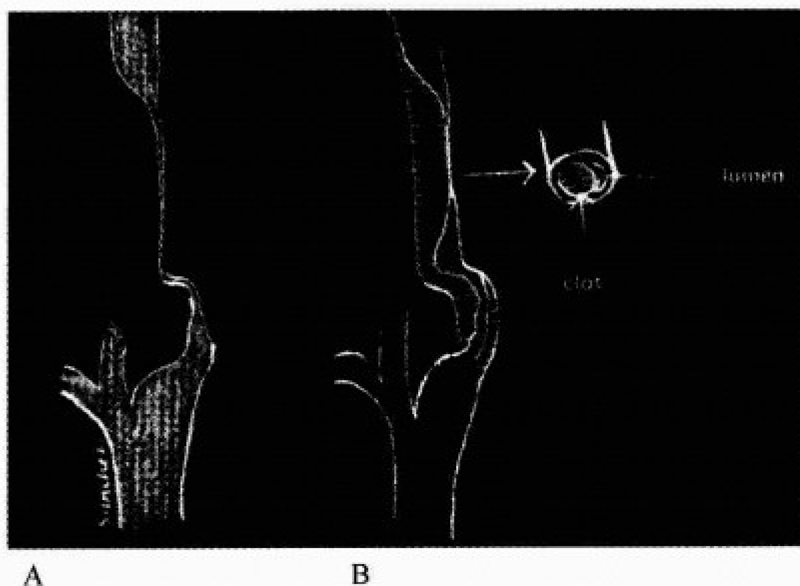
凝血功能缺陷可导致严重颅内出血。出血可进入脑（ICH）、脑脊液、蛛网膜下腔（SAH）或硬膜内及硬膜外腔。血小板减少症、血友病及白血病是导致颅内出血最常见的疾病。最常见的医源性出血原因是应用肝素或华法林抗凝。冠心病患者溶栓治疗后以及输注 rt-PA 治疗脑血管闭塞性疾病时发生的脑出血也有报道（见第 52 和第 54 章）。

抗凝药相关性脑出血，是一种高发病率和死亡率的灾难性并发症，鉴于抗凝药的应用频率较低，其相对较少见。抗凝药相关性出血与其他原因所致的脑出血相比，发病更隐匿、进展更慢、更持续。有许多被误诊为脑缺血，尤其在应用抗凝药治疗一过性脑缺血时。任何正在服用抗凝药的患者，如果出现了中枢神经系统症状都应考虑到与抗凝药相关的脑出血，直至 CT 或 MRI 排除该诊断。血肿通常缓慢增长，颅内压逐渐增加。许多患者需要外科引流血肿以保证存活。必须立即停用抗凝药，并应用新鲜冷冻血浆或维生素 K 逆转其作用。如果有适应证，例如人工心瓣膜患者的预防性用药，脑出血后 7d 至 2 周重新开始应用肝素抗凝可能是安全的。在应用溶栓药治疗的患者中，出血最常见于脑叶或小脑并可能是多发性出血。过去有脑卒中病史者，与溶栓药同时应用，或在溶栓之后使用肝素或其他影响凝血的药物，以及继发于治疗药物的止血缺陷时，脑出血则更为常见。

（六）动脉夹层

已知，累及无名动脉和颈动脉的主动脉夹层（见第 98 章）是引起脑卒中和其他脑缺血临床表现的常见原因。不易被认识的是，由颅外和颅内动脉夹层引起的综合征，常发生于年轻、爱活动者，这类人群没有动脉粥样硬化或脑卒中的危险因素，但常发生于创伤、按摩或颈部推拿之后。夹层也与纤维肌性发育不良、α_1-抗胰蛋白酶缺乏、Marfan 综合征、弹性假黄色瘤，以及偏头痛有关。

夹层开始于中膜的撕裂，沿血管纵向扩展（图 99-11），常损伤外膜甚至使外膜破裂产生血管外血肿及肌肉组织和结缔组织内假性动脉瘤。这种外膜破裂发生在颅内时可导致蛛网膜下腔出血。其他夹层也可引起动脉阻塞及狭窄的血管腔内继发性血栓形成。大多数脑血管夹层发生在颅外血管，尤其是颈内动脉咽部和项部椎动脉。



A　　B

图 99-11　颈动脉夹层图解

A. 壁内凝血块侵入管腔；B. 夹层（阴影交叉线）。（摘自：Caplan LR. 脑卒中：临床入门．第 3 版，波士顿：Butterworth-Heinemann，2000，已征得同意）

颅外血管夹层产生剧烈疼痛和搏动性头痛；脑及视网膜缺血发作，其形式类似连续击发（“颈动脉快板”）；相邻组织尤其是在颅底出口处的第Ⅹ～Ⅻ脑神经受压。通常由凝血块栓塞引起的脑卒中是常见的，但可能有良性预后。颅内夹层预后较差，常伴血管破裂和蛛网膜下腔出血。血管造影术、CT 或 MRI 可帮助确诊。超声检查有助



于颈部夹层的诊断。

治疗包括急性期应用肝素，继之以华法林。在夹层动脉自始至终均闭塞的患者，华法林应用6～12 周后可停药。研究者在其他患者中通过非侵入性检查技术（超声、CT 或 MRA）监测动脉夹层，将华法林的应用持续至没有严重的管腔狭窄为止。伴有蛛网膜下腔出血的颅内夹层目前一直应用外科手段治疗。

参考文献(略)

见本书所附光盘



第 100 章　颈动脉疾病的非手术治疗

Patricia A. Gum/Samir R. Kapadia/Jay S. Yadav

（韩雅玲　徐　凯　刘海伟　译）

一、颈动脉解剖 / 2218
二、颈动脉粥样硬化性疾病 / 2219
(一)流行病学 / 2219
(二)危险因素 / 2219
(三)自然病史 / 2219
(四)临床表现 / 2219
三、诊断 / 2219
(一)无创技术 / 2219
(二)有创技术 / 2221
四、药物治疗 / 2221
(一)抗血小板治疗 / 2221
(二)抗凝治疗 / 2222
(三)调脂药物 / 2222
五、有创性颈动脉治疗历史 / 2223
(一)颈动脉内膜切除术 / 2223
(二)颈动脉血管成形术 / 2223
六、颈动脉支架术 / 2223
(一)早期经验 / 2223
(二)当前介入手术的简述 / 2224
(三)栓塞保护装置 / 2224
(四)并发症及其处理 / 2225
七、颈动脉支架置入术和颈动脉内膜切除术的比较 / 2226
(一)相关研究 / 2226
(二)特殊亚群 / 2227
(三)颈动脉狭窄与冠心病共存 / 2227
(四)颈部根治术及放射治疗 / 2228
八、未来研究简介 / 2228
九、小结 / 2228

无论是有症状还是无症状的颈动脉狭窄都可增加缺血性脑血管事件发生的危险。长期以来，颈动脉内膜切除术（carotid endar terecfomy, CEA）一直是这类疾病有创性治疗的“金标准”。与药物治疗相比，无论对无症状颈动脉严重狭窄患者还是对有症状颈动脉中、重度狭窄患者，CEA 均可以降低其脑卒中的风险。

然而，外科手术治疗也存在局限性。在重要临床试验中，与 CEA 相关的脑卒中发生率为 2.9%～10.7%。冠心病经常与颈动脉粥样硬化同时发生，从而增加了围手术期心肌梗死的危险，加大了治疗这些患者的难度。此外，还有一些患者因为相伴疾病的存在，如严重的冠状动脉粥样硬化、既往头部或颈部放射治疗病史、既往同侧颈动脉内膜切除术史以及对侧颈动脉闭塞，使颈动脉内膜切除术的风险增高到无法接受的程度。

因为有以上的不利因素，加之颈动脉疾病外科手术治疗本身的有创性及恢复时间长等原因，使非外科的介入手术治疗颈动脉粥样硬化性狭窄得到了长足发展。

一、颈动脉解剖

图 100-1 显示大血管起源的正常解剖变异。根据大血管根部距主动脉弓顶部的距离可以将主动脉弓分为 3 种类型。以左颈总动脉的最大直径作为一个参考单位。在 Ⅰ 型主动脉弓（图 100-

1A)中，所有大血管均在距弓顶一个直径的长度范围内起源；在Ⅱ型主动脉弓(图 100-1B)中，所有大血管均在距弓顶两个直径的长度范围内起源；在Ⅲ型主动脉弓(图 100-1C)中，大血管在距弓顶两个以上直径的长度范围内起源。牛形主动脉弓，即左颈总动脉起源于无名动脉，是最常见的大血管起源变异，约见于 20%的患者。

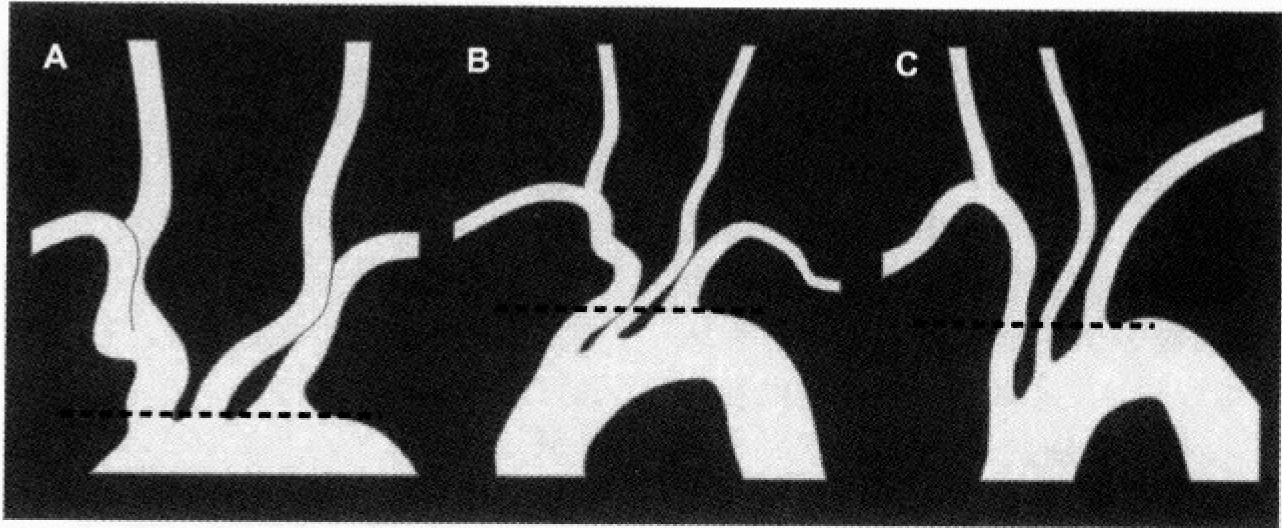


图 100-1　主动脉弓分类

颈总动脉在 $C_4 \sim C_5$ 椎间隙水平分为颈内动脉及颈外动脉两个分支。颈内动脉继续上行，并在蛛网膜下隙发出它的第一个主要分支——眼动脉。然后分为大脑前动脉及大脑中动脉。颈内动脉可以分为颈段、岩骨段、海绵窦段及床突上段(图 100-2)。

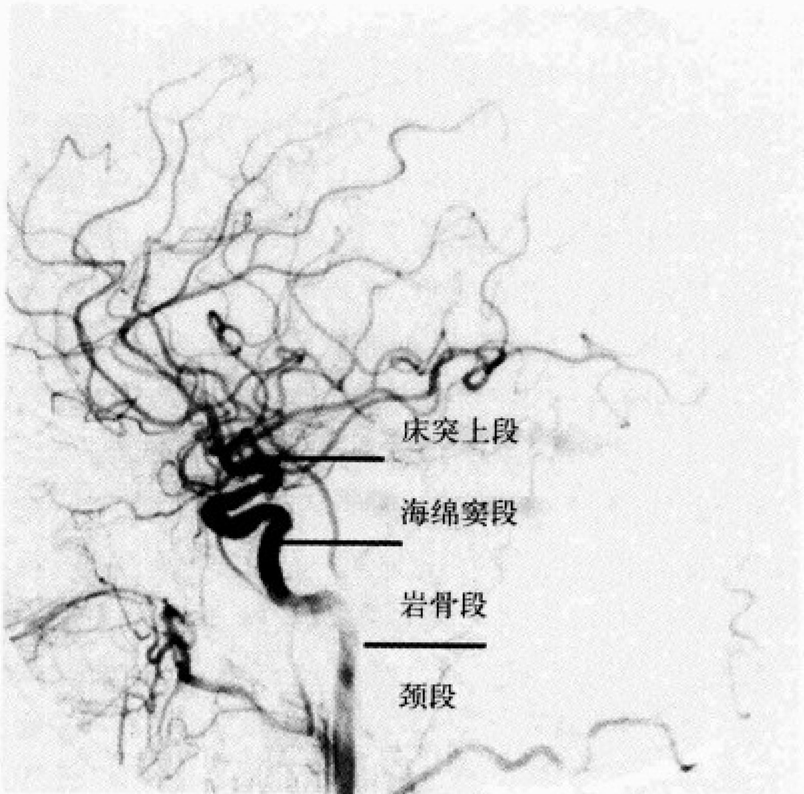


图 100-2　颈内动脉的分段

在大部分成人中，颈动脉窦位于颈总动脉分叉处稍远端的颈内动脉上，直径约 7mm。窦中含有机械感受器，它们负责颈动脉窦反射。

颈外动脉具有丰富的侧支循环网；因此单侧的狭窄很少会产生症状。然而，颈外动脉严重狭窄或闭塞伴有对侧血管闭塞时，可致患者发生短暂颌功能障碍现象。

二、颈动脉粥样硬化性疾病

(一)流行病学

脑卒中是美国人的第三大死因，于 2000 年有 167 661 例患者死于脑卒中。每年共有大约 70 万人经历首次或复发的脑卒中，其中女性发生脑卒中者约比男性多出 4 万例。2000 年用于诊断及治疗脑卒中的费用超过 510 亿美元。在所有脑卒中，与血管狭窄密切相关的缺血性脑卒中占 88%。除了急性期临床及经济方面的后果外，还存在着与脑卒中相关的显著的长期效应。脑卒中是导致长期致残的首要原因，20%的患者在发病 3 个月后需要专门机构的照顾。此外，大约 1/4 的患者在脑卒中后 1 年内死亡，在 65 岁以上的患者中死亡率会进一步增高。

(二)危险因素

颈总及颈内动脉是类似于冠状动脉系统的肌性动脉。它们由内膜、中膜及外膜组成。因此，颈动脉狭窄患者的动脉粥样硬化病变与冠心病患者

非常相似。粥样斑块通常发生在血流湍急处，如血管分叉部位。颈动脉支架置入后对远端保护装置(emboli prevention devices，EPD)收集的物质进行检查可发现，来自病变的微栓子含有脂质空泡、纤维蛋白、血小板及泡沫细胞等成分。由于发病过程极为相似，因此伴发冠心病已经成为颈动脉狭窄患者的一个严重问题。然而，冠心病患者中只有5%～10%伴有严重的颈动脉粥样硬化。

下述危险因素与颈动脉粥样硬化的发生以及相关的临床后果有关。脑卒中发生率随着年龄的增加逐渐升高。吸烟可使脑卒中发生率显著增高，后者与吸烟方式具有相关性。重度吸烟者的脑卒中发生率是轻度吸烟者的2倍，戒烟后2年内脑卒中风险显著降低，在第5年时可降至基线水平。种族也与脑卒中危险有关。排除年龄因素影响后，黑人发生脑卒中的几率是非西班牙裔高加索人的2倍，并且与非西班牙裔高加索人相比，男性及女性黑人死于脑卒中的概率均较高。其他增加颈动脉疾病发生率的危险因素包括高血压、收缩期血压、糖尿病、男性及高胆固醇血症。与新近冠心病领域的研究结果相一致，已发现炎症可以增加颈动脉粥样硬化的危险。

(三)自然病史

颈动脉粥样硬化体格检查的特征是颈动脉杂音。虽然颈动脉杂音并不能较好地预测动脉硬化的严重程度，但其与脑卒中、心肌梗死及死亡风险的增加相关。一旦颈动脉斑块形成，狭窄的严重程度及相关症状就成为预测脑卒中危险的特异指标。颈动脉狭窄程度≥60%的无症状患者每年发生脑卒中的危险性是2.1%。若有一过性脑缺血发作(transient ischemic attack，TIA)之类的症状发作，即使是只有中度狭窄的患者，发生脑卒中的危险性也会明显增加，并随着狭窄程度的增加逐渐升高。在Framingham研究中，TIA后发生脑卒中的几率是40%，并且2/3的脑卒中是在头6个月内发生的。北美症状性颈动脉内膜切除研究(North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial，NASCET)显示，狭窄＞50%、有症状、接受药物治疗的患者5年发生同侧脑卒中的危险性为18.7%，而狭窄50%～69%的有症状的患者其发生率则是22.2%。狭窄的严重程度与死亡危险性之间存在量-效关系。校正的死亡相对危险性在＜45%狭窄者为1.32；45%～74%狭窄者为2.22；75%～99%狭窄者为3.24。进展中的颈动脉狭窄与不良事件的关系更加密切。

(四)临床表现

在一侧或双侧颈动脉部位可闻及颈动脉杂音，为粗糙的吹风样杂音。体格检查听到颈动脉杂音是诊断无症状性颈动脉狭窄的最常见发现。但是，杂音的强度与狭窄的程度无相关性。

一过性脑缺血发作(TIA)是有症状颈动脉狭窄最常见的表现。根据定义，TIA持续短于24h，通常在30min内缓解。TIA引发的症状与缺血区域的分布有关。重要的是，应通过仔细地询问病史及体格检查，鉴别椎-基底动脉缺血与继发于颈动脉缺血所致的TIA。与颈动脉相关的症状包括失语及构音障碍。也可以表现为视觉障碍，如同侧暂时性黑矇或对侧的同向偏盲。感觉及运动障碍通常出现在对侧。相反，与椎-基底动脉缺血相关的症状包括短暂的脑神经障碍表现，复视及构音障碍。运动障碍发生在同侧，视力丧失通常发生在双侧。

三、诊　　断

(一)无创技术

1. *超声检测*　评价颈动脉狭窄的标准无创方法是二维超声。几项研究均鼓励仅用超声来诊断颈动脉狭窄的严重程度，而不需行动脉造影检查。然而，参与NASCET研究的多中心的相关结果显示，颈动脉超声的敏感度及特异度分别为68%和67%，从而对其精确性提出了质疑。这一令人失望的结果与许多因素有关，包括患者选择、超声设备的性能及成像方法应用等方面的差异。在无症状颈动脉粥样硬化的研究(ACAS)中，对超声检查得出了较好的评价。在这项研究中，各中心必须提供多普勒测量和颈动脉造影相关性的证据，并且采用了同一个标准的方案，这是使得颈动脉超声的特异性超过95%的部分原因。正确地培训超声波技术人员及建立常规质量的保证程序，均对颈动脉超声检查结果的特异性及敏感度至关重要。

2. *磁共振造影*　颈动脉分叉部位相对静止，位置表浅，而且其大小足以可见，因此可以利用磁

共振造影(MRA)评价这一节段的颈动脉。新的磁共振造影方法克服了旧方法的缺点,使颈动脉根部到其颅内分支可得到更可靠的和可视性更好的成像。

对颈动脉及胸主动脉行三维(3D)造影剂增强磁共振是无创性检查颅外颈动脉及主动脉弓的一个显著进步。在三维造影钆增强 MRA 作为 MRA 标准部分之前,通常仅分别应用二维时间飞跃法(time-of-flight,TOF)或三维多板时间飞跃法 MRA。这两个技术具有互补性,因此二者合用对于准确诊断狭窄很重要。它们的局限性在于血流依赖性,因此受血流及运动伪像的影响。钆增强 MRA 对颈动脉造影的优势在于能够显示斑块溃疡(通常在 TOF 中无法见到),无血流导致的伪像(通过平面饱和来降低纡曲血管的影像),成像时间短且信-噪比更优,从主动脉弓到 Willis 环的成像时间仅约 30s。造影剂增强 MRI 技术的限制在于颈静脉造影剂的干扰,可使颈动脉成像不良,因此当进行长时间扫描时,对狭窄径测量的敏感度会降低。若缩短扫描时间又会降低空间分辨率。最近的一项对 569 例患者的研究比较了无创性成像检查和造影检查的敏感度和特异度,结果显示,MRA 的敏感性是 75%,特异性是 88%。但当多普勒超声与 MRA 合用时,敏感度和特异度可分别达到 96%和 85%,提示根据单一的无创性研究结果进行外科手术决策时应该非常慎重。多普勒超声与 MRA 合用可以提高敏感性和特异性,并可能会减少有创性诊断性血管造影的需要。

(二)有创技术

血管造影术:血管造影仍然是评价颈动脉狭窄严重性的金标准。几个原因使得血管造影在检测粥样硬化斑块时非常独特并且具有吸引力。它可以提供狭窄及斑块表面的高分辨率图像,并很易区分高度狭窄及闭塞病变。它允许同时进行颈部血管根部和颅内循环的研究,这对探测到串联性狭窄非常重要,后者通过多普勒超声很难得到诊断。它所具备的评价侧支循环及血流速度的功能在进行临床决策时非常有用,特别是在预测颈动脉内膜切除术或颈动脉支架术中暂时性阻断颈动脉的安全性方面。此外,血管造影还可以提供粥样硬化病变及周围参考血管的信息。与血管造影相关的危险包括栓塞及夹层,但这些危险的发生率相对较低,尤其是在心导管室完成血管造影时。

四、药物治疗

为了减少脑卒中的危险,进行过许多关于抗血小板、抗凝、降脂及降压药物治疗方面的研究。

(一)抗血小板治疗

长期实践证明,阿司匹林是粥样硬化性疾病抗血小板药物治疗的基石。它的抗血小板作用是通过使血小板环氧化酶乙酰化,从而不可逆地抑制血小板依赖的血栓素形成实现的。抗血栓临床试验协作组在对最近的一项包括 20 万患者、287 个临床随机试验的荟萃分析中报道,在减少致死及非致死性脑卒中方面,与安慰剂相比,抗血小板药物尤其是阿司匹林具有显著的有益作用。阿司匹林在 75～1 500mg 的剂量范围内都有效,且无剂量相关的疗效差异。但<75mg 剂量的资料非常少,因此尚不能确定如此小量的阿司匹林是否有效。该研究还报道了 6 组专门评价抗血小板药治疗在颈动脉狭窄患者中应用的结果。对 5 个颈动脉内膜切除术和 1 个无症状颈动脉疾病临床试验的亚组分析显示,血管事件降低了 19%,尽管没有达到统计学差异,但显现出与其他高危人群一致的趋势。

氯吡格雷和噻氯匹定(抵克力得)是噻吩吡啶类抑制药。它们通过抑制二磷腺苷(ADP)与其受体结合及糖蛋白 GPⅡb/Ⅲa 复合物激活来抑制 ADP 诱导的血小板聚集。噻氯匹定、阿司匹林脑卒中研究(The Ticlopidine Aspirin Stroke Study)比较了在既往有一过性脑缺血、可逆神经功能障碍,或轻微脑卒中等病史的患者,应用噻氯匹定和阿司匹林的疗效。与阿司匹林相比,噻氯匹定使致死及非致死脑卒中发生率明显降低 24%($P=0.011$)。这一疗效在第 1 年中更显著,可使脑卒中风险降低 48%。在加拿大美国的噻氯匹定研究中,既往有粥样硬化血栓性脑卒中的患者给予噻氯匹定或安慰剂治疗 3 年;在 3 年中,噻氯匹定使脑卒中的相对危险显著降低了 24%($P=0.017$)。然而,由于噻氯匹定可导致粒细胞减少及血栓性血小板减少性紫癜等副作用,因此一种新的噻吩吡啶类抑制药——氯吡格雷已经成

为标准用药。

氯吡格雷与阿司匹林比较试验(CAPRIE)是一项在缺血事件高危患者中进行的随机、双盲试验;它在新近发生心肌梗死、缺血性脑卒中或外周血管疾病患者中,比较了氯吡格雷和阿司匹林的疗效。氯吡格雷可以使脑卒中、心肌梗死或血管性死亡等的相对危险度降低 8.7%($P=0.04$)。在既往有脑卒中病史的患者中,氯吡格雷可使不良事件相对危险度降低 7.3%($P=0.26$)。

氯吡格雷降低不稳定心绞痛患者缺血事件研究(CURE)的患者是无 ST 段抬高的急性冠脉综合征患者。患者随机接受最长 1 年的氯吡格雷或安慰剂治疗。所有患者均给予阿司匹林治疗。氯吡格雷组患者心血管性死亡、心肌梗死及脑卒中的风险降低了 20%。与 CAPRIE 试验相似,氯吡格雷显示出可使缺血性脑卒中减少的趋势(氯吡格雷组 1.2%,安慰剂组 1.4%,$P=$NS)。

目前正在进行的氯吡格雷治疗新近一过性脑缺血发作或缺血性脑卒中粥样硬化性血栓高危患者的研究(MATCH),评价了氯吡格雷加阿司匹林与单用氯吡格雷在新近发生一过性脑缺血或缺血性脑卒中患者中的疗效及安全性。氯吡格雷与高危粥样硬化血栓和缺血的稳定、处理及预防的研究(CHARISMA),旨在探讨阿司匹林基础上加用氯吡格雷,在包括冠心病及脑血管疾病等血管性疾病患者中的疗效。

(二)抗凝治疗

尽管有证据显示华法林在心房颤动等特殊患者亚群中,可以减少脑卒中的危险,但在由非心源性栓子导致的缺血性脑卒中患者是否优于阿司匹林目前证据尚不足。关于既往非心源性栓子导致的一过性脑缺血,或脑卒中患者中预防不良血管事件的疗效,可逆性缺血性脑卒中预防的研究评价了按国际标准化比值(INR)保持在 3.0～4.0 的华法林治疗,并与阿司匹林的疗效做了比较。结果表明华法林与阿司匹林组相比,血管性死亡、脑卒中、心肌梗死及严重出血并发症的风险增加 2 倍(12.4%对 5.4%,$P<0.05$)。这一令人失望的结果主要与过多的出血性并发症有关,其中包括了 27 例与华法林有关的颅内出血。在 2 206 例有缺血及非心源性栓子导致脑卒中病史的患者,华法林和阿司匹林对复发脑卒中的研究,比较 1.4～2.8 低 INR 目标值华法林与阿司匹林的疗效。使用更加保守剂量的华法林后,两组间包括严重出血等并发症的发生率无明显差别,两组缺血性脑卒中复发或死亡的预防效果亦无差别(17 %对 16 %;$P=0.25$)。因此,目前尚无资料支持华法林在预防脑卒中方面优于阿司匹林。

(三)调脂药物

多项研究均已证实调脂治疗可获得心血管和降低死亡率的益处。尤其是,应用 HMG-CoA 还原酶抑制药(他汀类)还可减少脑卒中发生并对颈动脉粥样硬化有治疗作用。三个独立的荟萃分析显示应用他汀类药物可以减少脑卒中发生。Bucher 等分析了 10 万例患者应用他汀类药物、贝特类药物、树脂类药物及饮食干预治疗的结果,只有他汀类药物与脑卒中危险性降低相关($P<0.05$)。Blauw 等评价了20 000多例患者应用他汀类药物和安慰剂的疗效,与安慰剂相比,他汀类药物可使脑卒中风险降低 31%($P<0.05$)。Hebert 等评价了 29 000 例应用他汀类药物治疗的患者,结果脑卒中风险降低 29%(95%可信区间,14%～41%)。

还有证据显示,他汀类药物对颈动脉粥样硬化性病变有有益作用。有报道在辛伐他汀治疗开始及治疗后 6 个月和 12 个月时,对 35 处主动脉和 25 处颈动脉斑块通过 MRI 检查行序列监测,发现在他汀类药物治疗 12 个月随访时伴有主动脉和颈动脉血管壁厚度和血管壁面积明显减少($P<0.001$)。Corti 等在 21 例无症状的高胆固醇血症患者中,对 44 处主动脉和 32 处颈动脉斑块进行了进一步的观察,结果显示辛伐他汀治疗不仅减少了血管壁厚度和血管壁面积,而且使颈动脉和主动脉病变处的管腔面积在治疗 18 个月和 24 个月时增加了 4%～6%。迄今为止评价他汀类药物对颈动脉狭窄规模最大的研究是颈动脉粥样硬化意大利超声研究(CAIUS)。这项试验在 305 例无症状患者中,研究了调脂治疗对颈动脉内膜及中膜厚度发展的影响。与安慰剂相比,普伐他汀组的颈动脉内膜、中膜厚度增加的进程减慢($P<0.0007$)。这些研究提示他汀类药物对颈动脉粥样硬化疾病患者的益处可能部分是通过影响斑块形成早期形态学而实现的。

五、有创性颈动脉治疗历史

(一)颈动脉内膜切除术

颈动脉狭窄以往多采用有创性的颈动脉内膜切除术治疗。首次报道于 1954 年,其后完成数量稳步上升,直到 20 世纪 80 年代中期其有效性和安全性受到了质疑。然而,包括 NASCET 研究、欧洲颈动脉外科手术试验者合作研究(ECST)及退伍军人管理局合作研究计划等研究均显示,与药物治疗相比,颈动脉内膜切除术可明显降低严重的、有症状的颈动脉狭窄患者的脑卒中风险。ACAS 研究显示,与药物治疗相比,颈动脉内膜切除术可使颈动脉狭窄>60%的无症状患者 5 年脑卒中的风险明显下降。

尽管有经验的外科术者对许多颈动脉狭窄患者行颈动脉内膜切除术是安全有效的,但经皮介入治疗对于这些患者的疗效已被证明是具有前景的,并为许多患者提供了一种取代颈动脉内膜切除术的治疗方法。

(二)颈动脉血管成形术

Kerber 和 Mullan 在 1980 年报道了人类第一例经皮颈动脉腔内血管成形术(PTA)。此后有关 PTA 研究产生了大量的争议。1996 年 Kachel 的综述中报道了 500 例颈动脉血管成形术的结果显示,其事件率很低,与颈动脉内膜切除术相当。但是,血管回弹、远端栓塞及夹层等不利因素,使单纯颈动脉血管成形术成为历史,取而代之的是颈动脉支架术和血管远端保护装置。

六、颈动脉支架术

(一)早期经验

包括应用支架等介入技术的显著进步使得经皮颈动脉介入领域得到发展,并被接受为一项可以进行研究的操作;最近它被证实在选择性的患者人群中的疗效优于颈动脉内膜切除术。颈动脉支架术克服了球囊扩张术的许多缺点,包括血管回弹及夹层,但它也面临着自身的挑战。由于颈动脉比较表浅且容易受到外力的损伤,球囊扩张支架对颈动脉支架术是较差的选择。虽然这些支架比较容易放置,但以 Palmaz 支架为例,支架可因受到外力作用而变形。自膨胀支架(Wallstent)或镍钛合金支架(Precise,Memotherm,Acculink,Endostent)可以持续地径向扩张,更适合于颈动脉。

Mark 和 Mathias 率先报道了应用支架治疗颈动脉疾病。其后几项大规模系列研究报道了应用这一治疗方法的经验,其总结见表 100-1。这些研究中的大部分患者是颈动脉内膜切除术的高危患者。

表 100-1　颈动脉支架置入术注册性研究

研究	30d 结果						
	病变数	成功率(%)	脑卒中率(%)	心肌梗死率(%)	死亡率(%)	再狭窄率(%)	随访时间
Diethrich	117	99.1	8.3	0	0.9	1.7	7.6 个月
Yadav	126	100	6.3	—	0.8	4.9	6 个月
Wholey	114	95	3.5	0.9	1.9	1.0	6 个月
Wholey-Global Experience	5 210	98.4	4.21	—	0.86	3.5	1 年
Shawl	192	99	2.9	0	0	2	19 个月
Gupta	100	100	1	—	0	1	12.1 个月
Reimers	88	97.7	1.2	2.3	0	0	30d

Diethrich 等于 1996 年首次报道了一项大型的颈动脉支架置入术研究。该试验包括 31 例有症状及 79 例无症状的患者置入 117 枚颈动脉支架的结果,其中的 109 例(99%)患者支架置入成功。30d 随访结果显示,7 例发生手术相关性脑卒中,1 例死亡。平均随访 7.6 个月后,无神经系统

事件或死亡发生，支架开放率 96.6％。

Yadav 等于 1997 年首次报道了一项预先制定治疗方案的、术前和术后进行独立神经系统评价的研究。107 例连续入选的患者，大多数符合 NASCET 制定的颈动脉内膜切除术排除标准，共有 126 处狭窄接受了经皮颈动脉血管成形术及择期支架术治疗。成功率为 100％，30d 严重脑卒中或死亡的风险为 2.4％。61 例患者术后 6 个月造影随访证实有 3 例发生再狭窄。

Wholey 等于 2000 年发表了第二个全球性颈动脉支架术的综述。全球共计 4 757 例患者置入了5 210枚颈动脉支架，手术成功率为 98.4％。30d 脑卒中的危险性是 4.2％（2.7％为轻度，1.5％为重度），死亡率为 0.86％。术后 6 个月和 12 个月的再狭窄率分别为 2.0％和 3.5％。

（二）当前介入手术的简述

尽管急诊置入颈动脉支架看起来也很安全，但通常需要第 2 天才进行介入手术。手术通常应用 6～8F 的股动脉鞘管。调整肝素使用量使 ACT 维持在 250～300s。将导引导管或长鞘送到颈总动脉处，血栓保护装置跨越病变到达其远端。该装置在颈内动脉置入后，用较小的冠状动脉球囊预扩张病变。其后，在病变内置入自动膨胀支架，经后扩张使支架达到合适的直径。于术后回收，并撤除血栓保护装置。并非必须常规应用临时起搏导管。监测心内充盈压对严重左室功能不全、严重主动脉狭窄或血流动力学不稳定的患者有帮助。一些小规模研究表明，应用Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗药作为辅助治疗可能有效，但目前已经很大程度地被血栓保护装置所替代。术后终生服用阿司匹林和至少 1 个月的氯吡格雷（图 100-3 和图 100-4）。

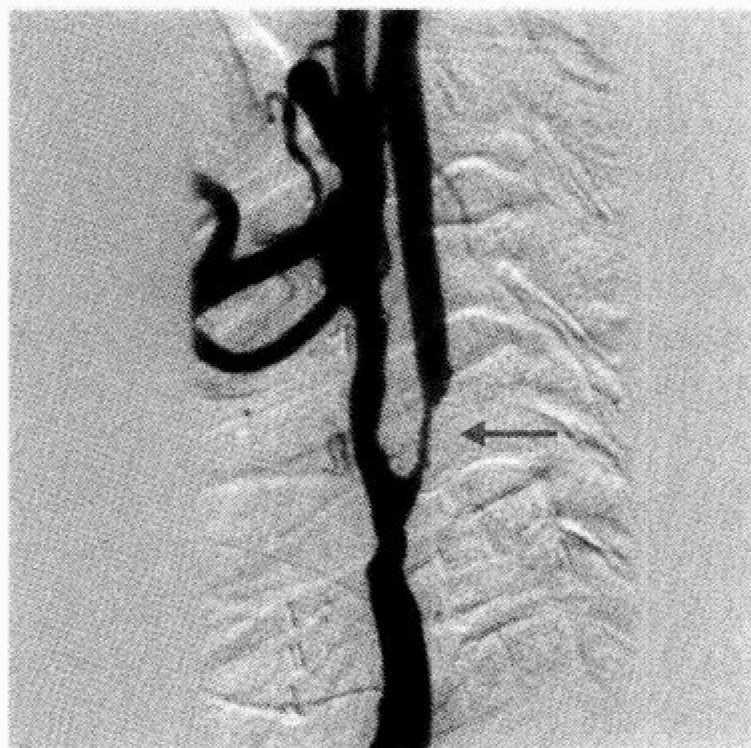


图 100-3　治疗前的颈内动脉狭窄

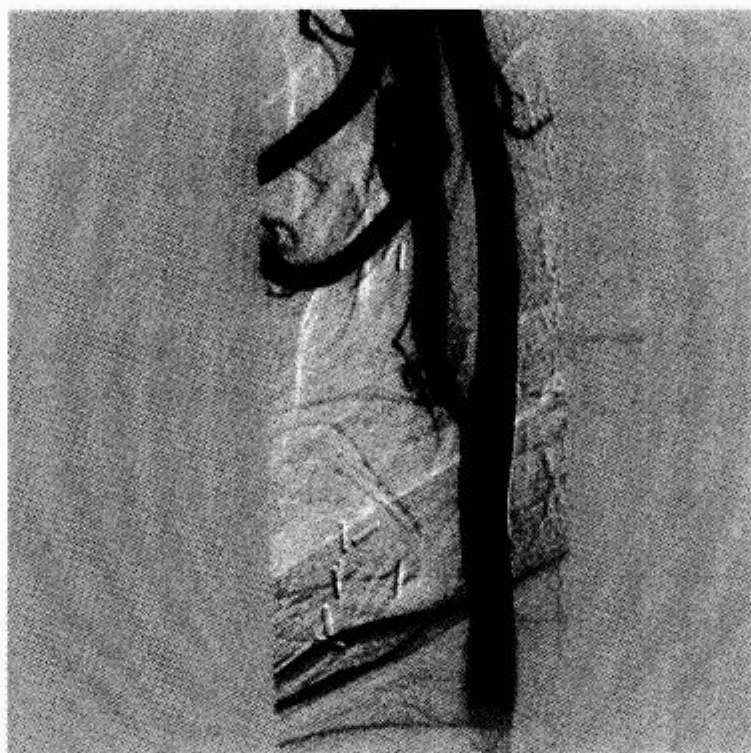


图 100-4　颈内动脉狭窄支架置入术后

（三）栓塞保护装置

远端栓塞预防装置（EPD）的面市，代表了现代经皮颈动脉介入治疗的时代。众多研究显示通过经颅多普勒可以探察到颈动脉支架置入术或颈动脉内膜切除术过程中发生的微栓塞。许多资料提示栓塞的数量与颈动脉内膜切除术术后神经系统事件的发生相关。许多机械装置相应地得到了发展，用来预防颈动脉支架置入术导致的远端碎片栓塞。EPD 的主要类型有 3 种，包括远端堵塞球囊、近端堵塞球囊和过滤导丝。

PercuSurge Guard Wire（Medtronic，Santa Rosa，CA）（图 100-5）是远端阻塞球囊型 EPD 的第一代装置。一个低压力球囊位于中空导管的远端，通过病变处后扩张该球囊，以捕获颈内动脉经皮手术时释放的所有碎片，碎片在球囊收缩前被吸走。此系统的优点是直径小，导管灵活性高，缺点是需要堵塞血管，无良好侧支循环的患者耐受差，还可能造成颈内动脉远端血管的损伤。此外，

扩张的球囊会使血管造影变得困难，无法确定球囊及支架置入的位置。

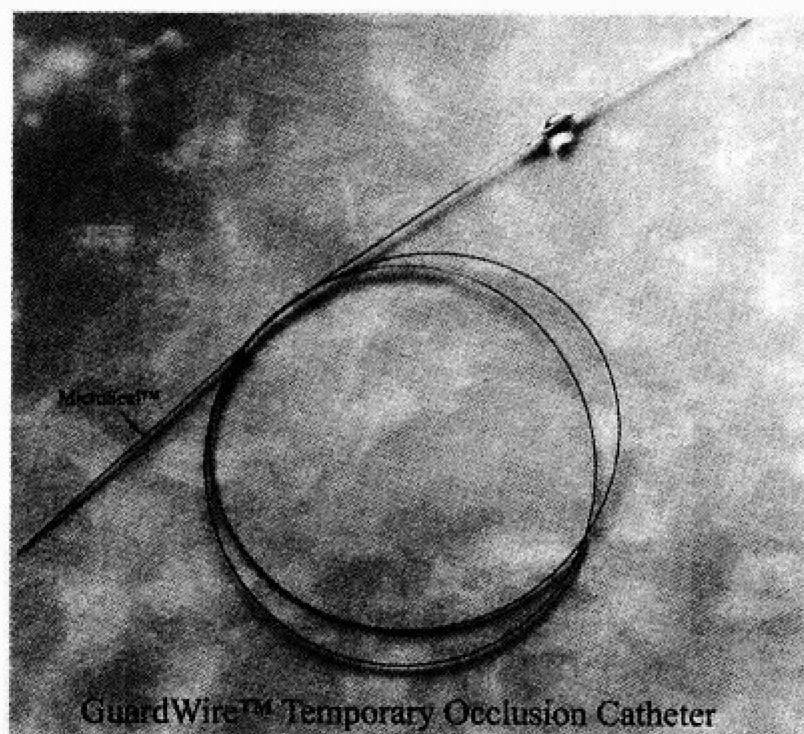


图 100-5　Percusurge Guard Wire 远端保护系统

近端阻塞球囊系统可在颈内动脉内产生逆向血流，从而阻止栓子到达脑部循环。与 Guardwire 装置一样，此系统需要扩张球囊、阻塞血流，也有导致血管损伤的可能。因此，需要好的侧支循环也非常重要。此类装置包括 Parodi 和 MOMA。

Angio Guard 栓子捕获导丝(Cordis，Miami，FL)(图 100-6)是第一个依照动脉形态设计的远端过滤导丝系统，它通过带有多个微小过滤孔的伞状结构捕获微栓子，同时不会影响远端血流。过滤装置的最大优点是在介入治疗时维持血流正常，并可在整个手术过程中通过造影剂观察到血管状态。它的缺点是外形直径较大，需在病变远端放置过滤装置之前对病变部位进行预扩张。其他的过滤装置，比如 Guidant 公司的 Accunet、Boston Scientific 公司的 FilterWire EX、IntraTherapeutics 公司的 Sulzer-IntraGuard、Medtronic 公司的 MDT-Filter、Microvena 公司的 Microvena-Trap 以及 Abbott/Mednova 公司的 Mednova 等系统，都正在观察研究当中。

目前，大部分获得的资料来自颈动脉支架置入术中使用这些装置的病例研究(表 100-2)。这些结果非常令人振奋。与这些装置问世前的回顾

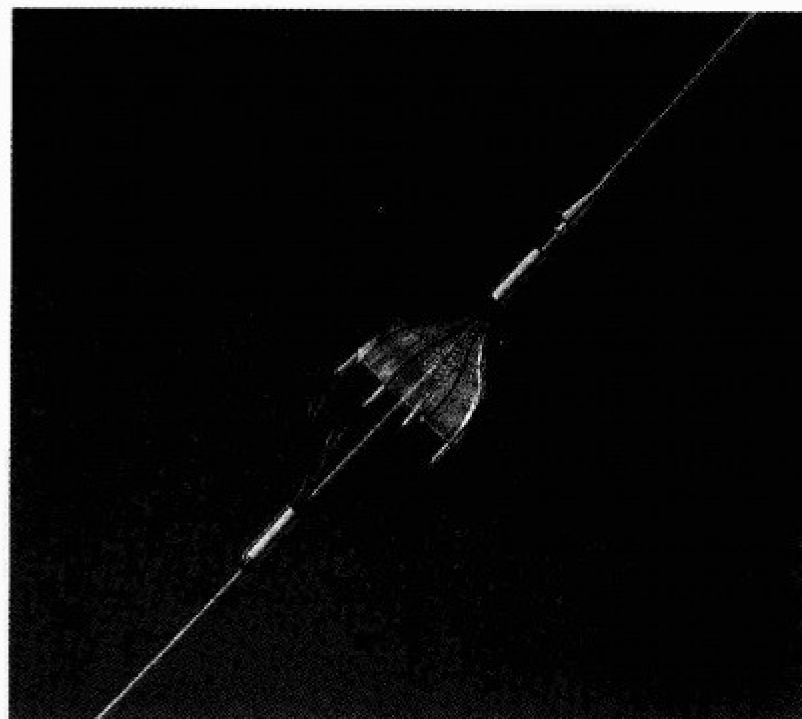


图 100-6　AngioGuard 栓子捕获导丝

性人群资料相比，这些装置在减少手术相关脑卒中发生率的效果方面是令人鼓舞和令人信服的。目前所有比较颈动脉支架置入术和颈动脉内膜切除术的随机试验均应用了 EPD。此外，EPD 已经成为当今临床实践中颈动脉支架置入术的一项标准方法。到目前为止，尚未见报道比较不同 EPD 的安全性和效果的研究。

(四)并发症及其处理

存在几个重要的并发症，其中一些是颈动脉支架置入术特有的，一些在经皮冠状动脉介入治疗中也可以见到的，术者必须牢记这些问题以避免不良的或灾难性的后果。颈动脉支架置入术围手术期严重并发症包括脑卒中、心肌梗死和死亡。内膜切除术高危患者支架和血管成形术应用保护装置的研究(SAPPHIRE)结果显示，30d 时这些终点发生的风险为 5.8%。其他相关不良事件包括颅内出血、心动过缓、低血压、癫痫发作、造影剂肾毒性和血管入路局部并发症。

尽管大部分缺血性并发症发生在手术中，但也可以在术后几小时发生，仔细的神经系统检查对于确认这些并发症是非常必要的。支架置入前和置入后常规进行脑血管造影有助于发现颅内血管闭塞，动脉内溶栓可以治疗这一类并发症，但成功率非常低，这也反映了栓塞物质通常是斑块碎片而不是血栓这一事实。此外，溶栓还有导致颅

表 100-2　栓子预防装置的经验

研究	手术例数	装置	30d 事件(包括术中)			
			严重脑卒中	轻微脑卒中	死亡	全部
Henry	184	Guardwire	0.5%	0	0.5%	1%
Al Mubarak	164	NeuroShield	0	1.2%	1.2%	2.4%
Whitlow	75	Guardwire	0	0	0	0
Reimers	88	Filters(3 种)	0	1%	0	1%
MacDonald	50	NeuroShield	0	2%	4%	6%
Cremonesi	30	TRAP VFS	NA	NA	NA	0
合计	591		0.2%	0.7%	0.2%	0.6%

内出血的风险。用软导丝机械地移除栓塞碎片可能是减少脑梗死面积最好的方法。

导致心动过缓和低血压最常见的原因是术中触碰颈动脉窦造成的颈动脉窦反射。为了预防这一效应，通常停用手术当天早晨的降压药物，根据对支架置入的反应，也可以考虑停用第 2 天的药物。充分扩充血容量是有效治疗的基石。发生严重心动过缓时应用阿托品是有效的。重度并持续的低血压发生时可以使用血管收缩药。颈动脉窦反射通常是短暂的，但直至术后 24h 都可能发生，应注意其监测。

从另一方面看，由于中枢调节能力紊乱，在向远端慢性缺血的脑半球快速灌注血流时会产生问题。过度灌注综合征是颈动脉支架置入术或颈动脉内膜切除术潜在的致死性并发症。严重高血压、颈动脉狭窄以及对侧颈动脉闭塞都是过度灌注综合征的易患因素。严格地监测血压并给予正确的治疗是预防该综合征的关键。应该将服药依从性和家庭血压监测的重要性告诉所有要接受颈动脉支架置入术的患者，指导他们将收缩压控制在 140mmHg(18.7kPa)以下。此外，必须告知患者注意是否发生伴有恶心、呕吐和畏光的单侧头痛。过度灌注综合征的治疗手段是严格控制血压，要将收缩压控制在 100mmHg(13.3kPa)左右。

七、颈动脉支架置入术和颈动脉内膜切除术的比较

(一)相关研究

尽管颈动脉支架置入术比颈动脉内膜切除术创伤小，但因为大量证据显示颈动脉内膜切除术是安全可行的，因此要将颈动脉支架置入术变成颈动脉内膜切除术可行的替代治疗是很困难的。两项比较它们之间疗效的重要试验已经结束，然而，更多的试验正在进行。

颈动脉和椎动脉腔内血管成形术研究(CAVATAS)比较了经皮血管成形及支架置入术和外科颈动脉内膜切除术的疗效。结果见表 100-3。两组间脑卒中和死亡无差别。但是，外科手术

表 100-3　CAVATAS 试验 30d 事件

严重后果事件	支架术(251 例患者)(%)	颈动脉内膜切除术(253 例患者)(%)	*P* 值
死亡	3	2	NS
致残性脑卒中	4	4	NS
死亡/致残性脑卒中	6	6	NS
死亡/所有脑卒中	10	10	NS
脑神经麻痹	0	9	<0.000 1
严重血肿	1	7	<0.001 5
严重再狭窄*	14	4	<0.001

*1 年时测量的再狭窄

组脑神经病变和严重血肿等并发症发生率较高。相反，经皮介入治疗组再狭窄发生率较高。该研究显示1年时，两组同侧神经系统并发症等主要事件的发生率无明显差别。颈动脉内膜切除术组出血及脑神经麻痹等轻微并发症发生率较经皮介入治疗组高。该研究因颈动脉内膜切除术组并发症发生率比预期高而受到争议。但是，按目前的标准来看，经皮介入治疗组患者也并未应用最先进的方法和器械，该组只对25%的患者使用了支架，且无1例应用栓子保护装置。

晚近，在芝加哥召开的2002年美国心脏病学会科学会议上公布了SAPPHIRE研究结果。该研究将入选的307例患者随机分入至有栓子保护装置的颈动脉血管成形术及支架置入术组或颈动脉内膜切除术组。入选患者为无症状但超声示颈动脉狭窄≥80%，或有症状但狭窄≥50%的病例。所有患者都具有颈动脉内膜切除术的高危因素。入选标准包括既往颈动脉内膜切除术史、充血性心力衰竭、严重冠心病、既往颈部根治术或放射治疗、慢性阻塞性肺病。此外，外科医师认为不适合外科治疗的患者入选支架组(409例)；经皮介入治疗风险过高的患者入选外科手术组(17例)。主要终点事件为主要的不良心血管事件(MACE)，包括手术30d内的死亡、脑卒中或心肌梗死。随机研究结果表明，与颈动脉内膜切除术组相比，经皮介入治疗组30d不良心血管事件的发生率明显降低(5.8%比12.6%，$P=0.047$)。这项研究的注册资料显示，支架置入组的30d不良心血管事件的发生率是7.8%(32/409)，颈动脉内膜切除术组为14.3%(1/7)。两组间轻度出血(8.3%比10.6%，$P=0.56$)和短暂脑缺血发作(3.58%比2.0%，$P=0.5$)无明显区别，但颈动脉支架置入组的脑神经损伤率低于颈动脉内膜切除术组(0%比5.3%，$P<0.01$)。再狭窄率未见公布。该研究明确显示，对高危患者，颈动脉支架置入治疗比传统的颈动脉内膜切除术治疗能进一步降低不良心血管事件的风险。

(二)特殊亚群

一些颈动脉狭窄患者亚群的手术治疗使血管外科医师面临了特殊的挑战。现有资料支持这些患者应该接受颈动脉支架置入术取代颈动脉内膜切除术。

(三)颈动脉狭窄与冠心病共存

围绕颈动脉粥样硬化治疗的一个重要问题是，对既有明显颈动脉疾病又有明显冠状动脉粥样硬化的患者，采用何种理想的治疗策略。这是一个十分重要的问题，因为50%～60%的颈动脉疾病患者同时患有明显的冠状动脉粥样硬化。对颈动脉内膜切除术后再行开胸心脏手术(open heart surgery，OHS)，或开胸心脏手术后再行颈动脉内膜切除术，或开胸心脏手术与颈动脉内膜切除术同时进行等方法都已经进行了研究。尽管不同组合系列的脑卒中、心肌梗死以及死亡发生率有所不同，但所有上述策略的危险性都很高(表100-4)。最近SAPPHIRE研究的资料显示，与颈动脉内膜切除术相比，颈动脉支架置入术治疗颈动脉疾病是一项危险性较低的手术，心肌梗死发生率也较低。在随机研究的患者中，接受颈动脉支架置入术患者术后30d心肌梗死发生率是2.6%，而接受颈动脉内膜切除术患者为7.3%($P=0.07$)。此外，最近Ziada等评价了64例既有严重颈动脉狭窄又有冠状动脉粥样硬化，先后接受颈动脉支架置入术和冠状动脉旁路移植术患者的疗效，并将他们与112例接受颈动脉内膜切除术和开胸心脏手术联合治疗的患者进行了比较。颈动脉支架组患者中不稳定心绞痛、左心室功能不全、严重主动脉瓣狭窄、一过性脑缺血或脑卒中以及既往开胸心脏手术病史的比率更高。尽管两组死亡率没有差别，但颈动脉支架组患者脑卒中(2%比9%，$P=0.05$)和脑卒中与心肌梗死总和(6%比19%，$P=0.02$)的发生率明显低于颈动脉内膜切除术和开胸心脏手术联合治疗组。但是，支架组术后的抗血小板治疗对于计划立即行外科手术的患者是一个挑战。在支架置入术后，患者最好能等待2～4周，并在此期间继续服用阿司匹林和氯吡格雷。非对照报道表明，应用短效Ⅱb/Ⅲa拮抗药直到心脏手术前，并在术后立即给予负荷剂量的氯吡格雷和阿司匹林是成功的。肝素包被支架可能会减少对两联抗血小板药物治疗的需要。

表 100-4 接受颈动脉内膜切除术和冠状动脉旁路移植术患者中的不良事件

治疗策略	脑卒中	心肌梗死	死亡	所有事件
颈动脉内膜切除术＋冠状动脉旁路移植术	6.2	4.7	5.6	16.5
颈动脉内膜切除术后行冠状动脉旁路移植术	5.3	11.5[1]	9.4[1]	26.2[1]
冠状动脉旁路移植术后行颈动脉内膜切除术	10.0[1]	2.8	3.6	16.4

(1) $P<0.05$;(2)来源:改编自 Moore WS. Circulation，1995,91:566-579(已征得同意)

(四)颈部根治术及放射治疗

颅外颈动脉狭窄通常出现在接受过手术和头颈部放射治疗的癌症患者中。由于动脉壁和正常组织部位的广泛纤维化伴随组织的撕裂,并且位于颈动脉分叉上下部分很长的节段广泛受累,局部解剖变得复杂,因此到达病变处非常困难。据报道,颈动脉支架置入术在解决这类问题上是安全有效的。其手术风险与常规动脉粥样硬化性颈动脉疾病的支架术治疗相比并不增高。因此对于颈部放射治疗术或根治术后需要血运重建的严重颈动脉狭窄患者可以考虑施行颈动脉支架置入术治疗。

颈动脉内膜切除术术后再狭窄患者行再次颈动脉内膜切除术手术的风险要高于首次接受颈动脉内膜切除术治疗的患者。偶尔也出现病变局部解剖部位不利于外科手术的情况。这些病变可以通过经皮支架置入术得到成功治疗而不增加风险。美国一项 14 个中心参与,共 338 例患者、包含 358 支内膜切除术后再狭窄颈动脉的资料显示,颈动脉支架术后 30d 脑卒中和死亡的总发生率是 3.7%。在随访期间有 1 例(0.3%)致死性和 1 例(0.3%)非致死性脑卒中发生。3 年随访期间 96%的患者未发生致死或非致死性脑卒中。这些结果提示,对于颈动脉内膜切除术后发生再狭窄的患者,颈动脉支架置入术是一个很好的替代治疗策略。

八、未来研究简介

几项评价颈动脉粥样硬化经皮介入治疗的试验正在进行当中。这些试验的最新消息可在 http://www.strokecenter.org 网站上获得。颈动脉血运重建与支架比较研究(CREST)是比较颈动脉内膜切除术与使用 EPD 的颈动脉支架置入术的多中心随机试验。与 SAPPHIRE 试验不同的是,该研究入选的患者是低危险度的;该研究将对这类低危险患者人群应用这种治疗策略的效果提供资料。此外,还有几项不适合接受随机试验的颈动脉支架术患者的相关注册研究正在进行之中。

九、小　　结

几种治疗药物在颈动脉粥样硬化的治疗中是很重要的。阿司匹林是这类患者抗血小板治疗的基石,越来越多的证据支持长期应用噻吩吡啶类抑制药治疗。此外,他汀类治疗应该成为包含颈动脉粥样硬化在内的具有动脉粥样硬化性疾病证据的所有患者的标准治疗。从创伤的角度看,颈动脉粥样硬化性疾病的经皮介入治疗自从 1980 年问世后,已经取得了长足的进步。它已经被证实对外科手术高危的患者是一个安全并且更优先选择的治疗方法,并可能被证明会更加广泛地应用于临床。涉及不同患者亚群以及不同装置的进一步研究正在进行之中,有可能会扩大这项技术的应用前景。因为该技术亦存在严重并发症的潜在风险,因此充分的培训及严格的准入制度对于保证患者理想的疗效是非常必要的。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第101章 外周动静脉疾病的诊断和治疗

Paul W. Wennberg/Thom W. Rooke

（史浩颖 译 孙宝贵 校）

一、淋巴水肿 / 2229
二、实验室评估：静脉疾病 / 2230
（一）解剖学研究 / 2230
（二）生理学研究 / 2231
三、临床静脉疾病 / 2232
（一）静脉曲张 / 2232
（二）浅表性血栓性静脉炎 / 2232
（三）深静脉血栓形成 / 2233
（四）慢性静脉功能不全 / 2234
（五）静脉溃疡 / 2234
四、外周动脉疾病 / 2234
（一）病史 / 2234
（二）动脉检查 / 2236
五、实验室检查：动脉疾病 / 2236
（一）解剖学研究 / 2236
（二）血流动力学研究 / 2237
（三）功能学研究 / 2237
六、临床外周动脉疾病 / 2239
（一）跛行 / 2239
（二）急性动脉闭塞 / 2241
（三）不同病因的动脉疾病 / 2241
（四）动脉瘤 / 2242
（五）血管痉挛性疾病 / 2242
（六）胸腔出口综合征 / 2242
（七）锤手综合征 / 2242
七、血管损伤的护理 / 2242

外周血管疾病是各种血管疾病的总称，它影响各个器官系统。外周动脉疾病是心脏科医师最常遇到的疾病，淋巴和静脉系统疾病在临床上也相当的常见(甚至更常见)。对血管疾病感兴趣的心脏科或内科医师需要一个系统和全面的方法。本章讲述了血管疾病常见的方面，包括血管溃疡治疗的基本策略。随后的章节将更详细地介绍主动脉和脑血管疾病。

一、淋巴水肿

淋巴水肿是最常见的血管疾病，全球发病人数9 000万至1.2亿。在热带国家，丝虫的感染很常见甚至流行，它是一种由蚊子传播的传染性疾病。而在毗邻的美国，甚至包括传统的气候寒冷的州，也有丝虫感染的病例，它的传播与旅行无关。全世界范围内正在进行着消灭丝虫病的活动。

淋巴水肿是指淋巴液异常积聚在皮肤和皮下组织中。与静脉系统的大容量相比较，浅淋巴管仅传送少量的液体，通过蠕动将液体推向近端，使组织间液引流到脆弱、结构易遭破坏的浅表淋巴管网。淋巴管的瓣膜与静脉类似，创伤会轻易地破坏这些瓣膜。毛细淋巴管在腹股沟水平汇合成较大的淋巴管，进而汇合成髂骨和主动脉旁淋巴管，在左锁骨上静脉水平引流到胸导管。淋巴结沿着淋巴管分布，淋巴结的创伤也会影响淋巴管。

淋巴水肿可为原发性或继发性。原发性淋巴水肿可以是先天性(出生时已存在)，或更常见于青春期(13～19岁，早发性淋巴水肿)。女性多发，通常发生在月经初潮前后。出现于老年人的

原发性淋巴水肿，称为迟发性淋巴水肿，由于这个年龄组淋巴水肿的继发原因较多，故它是一个排除性的诊断。

继发性淋巴水肿比原发性淋巴水肿更常见。创伤、反复发作的感染、肿块堵塞、浸润过程以及放射治疗等都可能损伤淋巴管。乳房根治或改良根治切除术后可能出现上肢淋巴水肿。在淋巴水肿的病人，复发性蜂窝织炎常常促发，加重淋巴水肿。链球菌感染是最常见的病菌，它通过足癣感染后的足趾裂隙进入皮肤，破坏淋巴管及与其连接的淋巴结，反复感染性炎症的破坏，最终导致淋巴管闭塞。

多数病例通过病史和体格检查即可诊断。皮肤增厚变粗，呈特征性的橘皮样改变（peau d'orange）。后期皮肤融合，扁平，出现疣状物。与水肿和脂肪水肿不同，淋巴水肿通常最先累及足趾。下垂性水肿由于穿鞋的缘故通常不累及足趾。脂肪水肿（由于过度脂肪沉积引起，通常在月经初潮时发生）较难与淋巴水肿相鉴别。然而，脂肪水肿通常也不累及足趾，并且踝部常可见到皱褶。脂肪水肿和淋巴水肿可能同时存在，实验室检查有助于两者的鉴别。

目前直接进行淋巴系统显像的技术有淋巴管造影和淋巴闪烁造影术。淋巴管造影实施困难，易引起医源性的淋巴管炎。然而，该方法可用来了解淋巴管的解剖特点，鉴别原发性（无淋巴结构）和继发性淋巴水肿（肿块、损伤或淋巴瘤的淋巴结增生使某个部位的淋巴回流受阻）。淋巴管闪烁造影术，通过向患者足趾间皮下注射^{99m}Tc标记的三硫化锑胶体进行显影，它比淋巴管造影易操作，引起淋巴管炎的危险性较低。此方法能很好的鉴别淋巴水肿和其他原因的水肿，但是鉴别原发性淋巴水肿和继发性淋巴水肿可靠性较差。

淋巴水肿的治疗方法包括引流和肢体的减容。通过抬高患肢、机械挤压或手工按摩对减轻患肢淋巴水肿是有效的。当患者站立时，要求从远端向近端包裹患肢。一旦患肢体积变小，应天天穿上压力为5.3～6.7kPa（40～50mmHg）的弹力服，并且每年更换2～4次。早期积极治疗蜂窝织炎和足部真菌的感染，常能有效地预防蜂窝织炎的复发和淋巴水肿的恶化。

二、实验室评估：静脉疾病

静脉的检测包括有创和无创的方法。提供的信息分为解剖学、血流动力学或功能学。进行静脉检测的指征，包括获得静脉疾病诊断的客观依据，评估严重程度以及监测疾病的进展或消退。水肿是临床进行静脉显像或检测的最常见原因（表101-1）。

表101-1　水肿的病因

单个肢体	多个肢体
流出减少	
深静脉血栓形成	近端深静脉血栓形成
深静脉功能不全	（下腔静脉）
淋巴水肿	双侧深静脉血栓形成
外在压迫	下垂性
贝克尔囊肿	盆腔肿块
腓肠肌或腘部断裂	
盆腔肿块	
人为因素	
梅-特综合征	
动脉瘤	
流入增加	
淋巴水肿	肾小球肾炎
动静脉畸形	特发性周期性水肿
克-特综合征	充血性心衰
矫形外科	肥胖
骨折	脂肪水肿
骨髓炎	妊娠
夏科关节	库欣综合征
利提斯综合征	药物性

（一）解剖学研究

双功彩超，CT，磁共振血管成像（magnetic resonance angiography，MRA），磁共振显像（magnetic resonance imaging，MRI）和静脉造影是评估静脉系统的解剖学方法。静脉造影（图101-1A）是静脉成像和诊断深静脉血栓（deep venous thrombosis，DVT）的金标准。然而，静脉的双功彩超检查是最常用的方法，它能根据有无静脉扩张和超声回声增强来鉴别急性和陈旧性血栓，急性血栓通常发生静脉扩张，慢性血栓常伴有回声的增强。与静脉造影相比，双功彩超对于诊断腹股沟以上和膝盖以下的血栓敏感性较低。磁

共振静脉造影和 CT 静脉造影是迅速发展的新技术(图 101-1B),除了能提供腹股沟以上静脉的准确信息外,也能同时用于肺栓塞的研究。

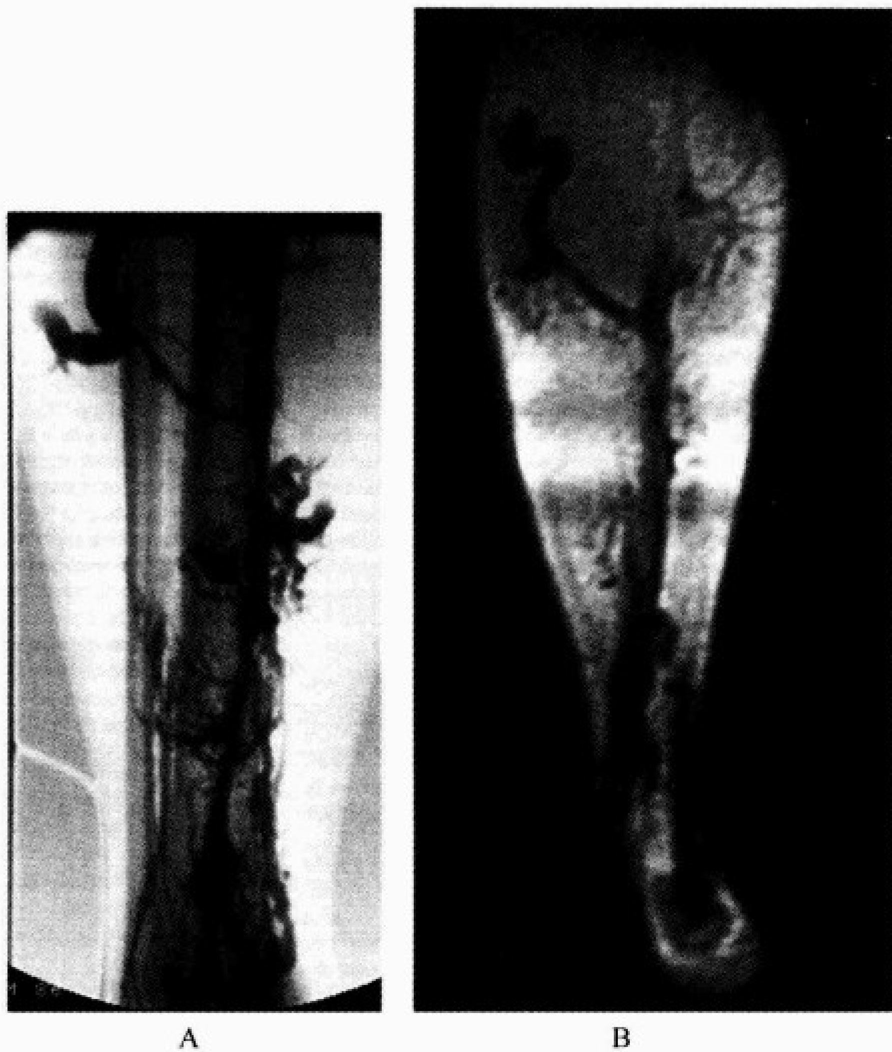


图 101-1 先天性深静脉曲张的静脉造影及磁共振静脉造影图

A. 一年轻女性小腿侧部先天性深静脉曲张的静脉造影图;B. 该患者的磁共振静脉造影图

(二)生理学研究

1. 连续多普勒 连续多普勒(continuous wave Doppler,CWD)提供了血流的定量信息。介入性连续多普勒能用于评价静脉的反流和阻塞。每个部位的静脉血流连续多普勒有 5 种成分,正常的静脉血流是自发的,随呼吸有周期性的变化。呼吸时,血流周期性变化的消失,提示静脉阻塞。当多普勒探头放在静脉上,肢体远端受压,静脉回流增加。如果没有增加则提示静脉有阻塞。相反,当测量静脉近端的肢体受压或做乏氏动作时,多普勒血流信号消失。如果静脉瓣功能不全,就会出现远端信号增强(反流的血流)。与动脉血流不同,静脉血流不是搏动的,如果患者出现了显著的搏动(动脉化的信号),则需要考虑静脉压增高的情况,如三尖瓣反流、右心衰竭、肺动脉高压、容量负荷过重,如果是单侧的搏动,则需要考虑动静脉瘘的可能。通过多部位的检查,可以确定静脉功能不全和阻塞的部位(特异性 88%,敏感性 85%)。单独的连续多普勒检查并不是一个评价部分阻塞的血栓或确定急性深静脉血栓形成的好方法。而且,尽管它能检测具有血流动力学意义的瓣膜功能不全,但不能确定静脉功能不全的功能意义。

2. 体积描记法 是测量肢体容量(由于动脉的流入,静脉的流出或静脉的反流)随着时间变化的方法。最常见的体积描记技术包括应变计体积描记法,空气体积描记法和阻抗体积描记法。还有一些正在发展中,利用多种描记方法的新器械,处于早期的临床应用。

体积描记法测量静脉功能不全:静脉功能不

全可以通过抬高肢体使静脉处于低流量的稳定状态检测。病人迅速站立时静脉充盈。如果静脉功能不全，血流从近端的静脉反流，腓肠静脉容量迅速增加；如果静脉功能正常，下肢静脉的充盈依赖从动脉流入的血流（前向的血流），因此充盈速度较慢；如果主要是浅表静脉功能不全，将止血带绑在小腿周围和（或）直接挤压功能不全的浅表静脉会使充盈时间恢复正常。

(1)运动静脉体积描记法：肢体的静脉功能可以通过运动时，空气或应变计体积描记法进行定量分析。正常的下肢静脉结构起了精心制作的泵的作用使血流向上回流。肢体下垂时将空气袖带或应变计绑在小腿上，当静脉容量达到一个稳定状态时，病人开始在平板上行走，进行屈膝的动作，或者坐位时做抬足趾的动作。正常的肢体运动时，静脉血向上移动，血管排空，小腿的容量下降；若静脉泵功能受损（由于静脉阻塞，瓣膜功能不全或原发的泵功能衰竭），运动时小腿的容量下降不明显。因此，运动的体积描记法可以用于评价“小腿泵功能”和下肢回流。

(2)体积描记法测量静脉流出梗阻：流出体积描记法能用于筛查静脉流出的梗阻。阻抗体积描记法（impedance plethysmo graphy，IPG）是一项最好的研究技术。IPG不同于静脉造影或超声扫描（直接使血栓显影），它检测的是静脉梗阻的功能学，而不是解剖学。患者取仰卧位，下肢抬高轻度弯曲，将一个空气袖带绑在大腿上，充气到压力高于静脉压但低于动脉压[常为5.3～6.7kPa(40～50mmHg)]，当达到平衡（1～2min）后，袖带放气时，血流回流，此时肢体容量减少，血流回流的速度可画成一条标准的曲线。正常时静脉回流速度很快，血管排空好；当存在静脉阻塞时，回流速度减慢。由于IPG测量静脉阻塞的假阳性和假阴性可能比成像检查高，在多数中心IPG的筛查已被二维的超声所取代。但由于它易操作，价格低廉，总体准确性合理，也是一种有用的筛查工具。因为三维超声、连续多普勒、静脉造影和体积描记法的结果准确与否主要依赖检查者和分析者，研究中关于各种方法之间的相关性差异较大也是正常现象。故定量静脉功能不全的最好的方法因各中心而异。

3. 新技术　在临床实践中，CT和磁共振静脉成像已证实是准确和可行的。D-二聚体阴性也是一个预测无血栓形成的很好的指标。

三、临床静脉疾病

(一)静脉曲张

静脉曲张是一种常见的疾病。患者的主诉有烧灼感，炸裂感，擦伤感或疼痛，抬高患肢或运动可缓解。如果抬高患肢不适感加重，静脉曲张的可能性则很小。长期站立、肢体下垂、肥胖、妊娠可使症状加重。患者可伴有浅静脉血栓性静脉炎，如果反复发生则需切除部分静脉。静脉出血罕见，这种出血虽然是静脉来源的但由于站立时静脉压升高，出血的速度常常很快。穿着2.7～4.0kPa(20～30mmHg)或更高压力的弹力袜可改善症状，延缓疾病进展；如果并发症或不适感干扰了正常的工作或生活时，需考虑切除相关的静脉；硬化剂治疗对某些静脉曲张和皮肤的“蜘蛛痣”有效；激光治疗对小的“蜘蛛静脉”和毛细血管扩张有效；手术切除适用于长节段的近端静脉曲张，尤其是存在穿支静脉或大隐静脉、股静脉连接处功能不全时；血管内技术已开始应用于临床。浅静脉的曲张起始于一个或多个瓣膜的关闭不全，而瓣膜关闭不全可由损伤、静脉瓣的功能衰竭或静脉壁的退化和原发的静脉扩张等因素引起。

原发性静脉曲张可能有家族遗传性，通常在妊娠时首次发病（因此有这样的说法，“静脉曲张遗传自你的家族——你却因孩子而得病”）。继发性静脉曲张可能反映了潜在的深静脉阻塞和（或）功能不全或穿支静脉的功能不全，上述任何异常可使静脉血流从深静脉转移到浅静脉。继发性静脉曲张的病因包括外源性的静脉受压，深静脉血栓形成，先天性损害，动静脉瘘和右心的疾病。严重的水肿和溃疡在原发性静脉曲张中很少见，提示继发性因素的存在。病史、体格检查和深静脉系统的实验室检查通常能帮助内科医师鉴别原发性和继发性静脉曲张。

(二)浅表性血栓性静脉炎

浅表性血栓性静脉炎（superficial venous thrombophlebitis，SVT）临床表现为沿浅表静脉走行的触痛、红斑和坚硬的条索状病变。超声能用于鉴别血栓性静脉炎、淋巴管炎、结节性红斑和其他病变。SVT可发生在曲张静脉或留置导管

或静脉注射的位置。活动的感染可能与静脉注射或非法使用毒品有关，这些病例需考虑应用抗生素。通常 SVT 具有自限性，休息、保温和抗感染治疗可加速它的恢复。全身的抗凝治疗适用于那些经非手术治疗恶化或者炎症位于小隐或大隐静脉近端的患者，因该处的炎症稍延伸即可进入深静脉。深静脉血栓和 SVT 常同时发生，双功彩超可用于筛查 SVT 患者的深静脉血栓，如果存在需进行长期的抗凝治疗。因此，还需考虑患者有无潜在的引起凝血功能异常的疾病，有研究表明1/3的原发性深静脉血栓形成的患者有潜在的凝血异常。

(三)深静脉血栓形成

深静脉血栓形成(deep venous thrombosis，DVT)的发病率和死亡率都很高。DVT 和肺栓塞的危险因素已在以往的一些研究中得到确认。DVT 的症状和体征无特异性，可无症状或症状轻微，但可有显著的浅静脉异常的表现(浅静脉怒张)、水肿、静息和受压时的不适感。一旦怀疑此病需要做一些客观的检查确立 DVT 的诊断和病变的程度，但临床上只有不到一半的患者经客观检查可以确诊为 DVT。当抗凝治疗相对禁忌时，诊断的确立对治疗的决策很重要，如果可以排除 DVT 的诊断，就可以减少治疗的费用，避免出血，华法林诱导的血小板减少和坏死。华法林诱导的坏死虽少见，但华法林和肝素重叠应用 4～5d 可以避免它的发生。

急性期肝素和慢性期华法林的治疗能有效的预防凝块的扩展和肺栓塞。低分子肝素(根据体重调整剂量)治疗 DVT 的疗效确切，能用于门诊无并发症的病例，它也可以在华法林还未完全起效时，短期内作为抗凝治疗的桥梁。肝素诱导的血小板减少很常见，只能通过每天监测血小板的数量来诊断。如果已知或怀疑存在肝素诱导的血小板减少时，必须立即停用所有的肝素，并用水蛭素或 danapariod 替代到华法林起效时。华法林治疗获得最佳风险效益比的时间尚不明确，有文献建议自发性 DVT 的患者应用华法林治疗至少 6～12 个月。如果严格控制 INR 并注意其他药物对华法林的作用，抗凝治疗每年的主要出血风险为 1%～3%。当 INR 达到 4.0 时出血的风险显著的增加。需随访 INR 保证各实验室之间的一致性。要求患者知道 INR 的意义和数值并记录。

早期的溶栓治疗能加速恢复，减少静脉炎后综合征的发生并降低其严重程度。溶栓治疗对髂股部的 DVT 最有效，血栓切除术的疗效也很肯定。但是，DVT 的溶栓治疗的明确适应证尚未确立。长期应用膝盖以下的弹力袜(如能忍受可用膝盖以上)能显著减少静脉炎后综合征，及静脉血流淤滞和静脉溃疡。

当无明确危险因素(表 101-2)的患者发生 DVT 或血栓栓塞事件时，需除外静脉受压、遗传性或获得性凝血异常、全身性疾病或肿瘤等疾病。即便结果是阴性的，这些筛查结果对于估计疾病的预后和计划抗凝治疗的时间都很有价值。

孤立性小腿 DVT 的危险性较大腿低，但是 20%以上小腿的血栓会向近端扩展，10%发生栓塞。如果停止抗凝治疗时，须对患者进行超声的监测。孤立性小腿 DVT 的患者也容易产生持久的症状和血管炎后综合征。

表 101-2 深静脉血栓形成的危险因素

年龄	既往浅静脉血栓形成
住院治疗	孕激素治疗
缺乏运动	近期手术史
恶性肿瘤	住在保健机构
既往深静脉血栓形成	创伤

1. *疼痛性蓝肿* 是一种罕见的 DVT 并发症，其特点是髂股深静脉血栓部位急性广泛的水肿、剧烈的疼痛及青紫。1/3 患者死于肺栓塞，半数患者由于血栓诱导的腔隙综合征而出现远端的坏疽。最常见于伴发晚期恶性肿瘤或严重感染，但也可见于外科手术、骨折和其他常见的血栓性

疾病。治疗包括放置下腔静脉滤器、肝素化，通过外科或血管内血栓切除术和溶栓治疗。

2. 中心静脉血栓形成

(1)上腔静脉综合征：上腔静脉综合征很少见，除了创伤以外通常为亚急性起病。病因包括放射治疗、插管、肿瘤团块、腺病或纤维性纵隔炎。症状表现为头颈部发胀或头痛，体征包括头颈部的水肿，如果累及了无名静脉则出现上肢水肿，直立时可见胸部浅静脉的侧支。

(2)下腔静脉综合征：下腔静脉综合征可急性起病，也可由于外在压迫或远端血栓的扩展缓慢起病(图 101-2)。急性的表现为大范围的水肿和不适，慢性的表现为腹部和盆腔侧支静脉的建立和显露。下腔静脉的血栓通常由髂股静脉的血栓扩展而来，它最常见的临床表现是双下肢的严重的水肿和疼痛。上腔静脉和下腔静脉综合征可能是原发性凝血异常的最初表现。早期的溶栓治疗可以清除血栓。血管内的支架或旁路手术在部分病例中有效，但往往只能暂时的缓解。

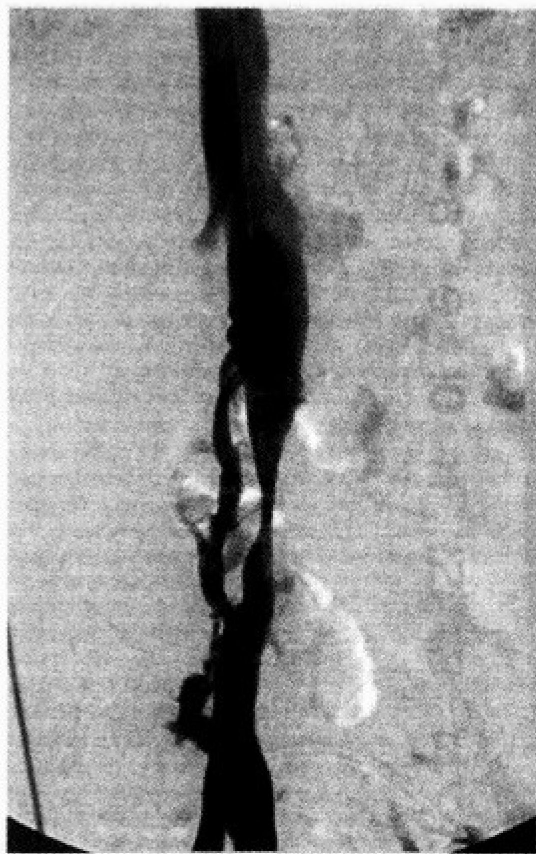


图 101-2　一患者腹膜后纤维化导致的下腔静脉狭窄

(3)佩-施综合征(Paget-Schroetter Syndrome)：上肢长时间活动后出现的急性或亚急性的水肿是锁骨下静脉血栓形成的常见的表现，患者常有胸廓出口受阻的病史(见后)。治疗包括早期肝素继之华法林抗凝和手术打开胸廓出口。早期溶栓和长期的抗凝治疗有效。对于导管相关的血栓，无论在锁骨下动脉或在中心静脉或周围血管，需尽可能的移去导管以及应用肝素抗凝。

(四)慢性静脉功能不全

慢性深静脉功能不全，无论是否伴有静脉梗阻，都可以引起静脉压力的增高。临床特征为下肢水肿，静脉扩张和皮内蛋白质和含铁血黄素沉积，随后皮下可能出现纤维化、苔藓样硬化、蜂窝织炎和溃疡等改变。静脉炎后综合征发生在深静脉血栓形成数月到数年后和深静脉功能不全发作时，症状表现为肢体发沉、充血、跛行、瘙痒和皮肤无痛性溃疡。静脉压力增高可以通过直接测量或体积描记法确定。连续多普勒、超声、双功彩超或静脉造影往往可以证实静脉功能不全和梗阻的现象。

(五)静脉溃疡

静脉溃疡常发生在肢体较中心的部位，这些部位静脉压力高，长期较高的静脉灌注压导致皮肤慢性缺氧，容易受损。一旦患者出现了溃疡，就必须接受阶段性的治疗。首先必须减轻水肿，进行保守的溃疡清创术，当溃疡愈合皮肤完整性恢复时，应用弹力袜[4.0 ～ 5.3kPa(30 ～ 40mmHg)]降低静脉压力。当静脉溃疡发生在中重度外周动脉疾病的患者时，治疗就非常困难，弹力袜的治疗是需要的，但为了避免动脉血流的进一步的减少包扎的力度要较小。

四、外周动脉疾病

不幸的是，目前尚无关于外周动脉疾病的大规模随机对照试验，甚至属于全身动脉病变一部分的动脉粥样硬化性外周血管疾病的大规模的临床试验也很少。因此，这部分内容的目的在于提供一个动脉疾病处理的整体框架，包括危险因素、临床病史和检查、疾病的自然史、实验室检查和药物治疗，而主动脉疾病，流行病学，脑血管疾病和有创治疗(手术和经皮介入)将在其他的章节中阐述。

(一)病史

病史采集包括年龄，性别，相关病史(包括既往创伤史，血管和骨科手术，过去和现在的用药

史）和动脉粥样硬化的危险因素。详细了解症状发生的部位、时间、发作特征、进展、恶化和缓解因素。阻塞性动脉疾病临床上常表现为跛行，缺血性静息痛或皮肤溃疡。跛行是间歇性的，发生在运动时，休息后缓解。很重要的一点必须记住，由于缺血性跛行发生在肌肉，而不是关节，因此休息时疼痛的缓解与体位无关，通常 5min 内即可完全缓解。如果疼痛的缓解与体位有关而与休息无关，或疼痛位于关节时，则要考虑肌肉关节或神经系统的疾病。典型的症状表现为腿部的抽筋，但也可表现为麻木、乏力、锐痛、烧灼感或单纯的疼痛。这些症状在行走一段预期时间或距离后出现。但当增加负荷，如快步走、走上坡路或难行的路或负荷重物时，行走的距离或时间会缩短。当引起疾病的病变进展时，症状的分布和（或）特点会随之发生变化。当这种变化突然发生时，必须考虑到该部位血栓的形成或发生血栓栓塞，须立即进行检查和治疗。在有段时间不活动（如住院）后，跛行可能会加重，但经过重新调整又会回到原来的状态。

病史还包括生活质量的变化和生活方式的受限，单独通过病史进行疾病严重程度的定量是不可靠的，患者自行估计的步行距离和工作量也是不可靠的。标准的平板试验和踝-肱指数（ankle-branchial index，ABI）提供客观地测量，用于预后的评估和长期的随访。

1. 跛行的各种类型　如前所述，下肢疼痛有很多原因（表 101-3）。动脉性跛行有可能发生在静息时外周动脉搏动正常的患者，这有可能由于血管痉挛所致，但更多见于有充分侧支循环的近端动脉硬化患者，在负荷时，远端的血流不能满足肢体运动的需要，踝-肱指数下降。

表 101-3　跛行的鉴别诊断

主动脉缩窄	肌病
主动脉夹层	腘窝压迫
动脉炎（多发性大动脉炎和巨细胞动脉炎）	腹膜后纤维化
动脉硬化性闭塞	脊柱狭窄
贝克尔囊肿	血栓脉管炎性闭塞
代偿失调性关节退行性疾病（髋、背、膝）	静脉性跛行和静脉曲张
栓塞性疾病和急性动脉闭塞	

（1）假性跛行：假性跛行是由一种特殊的体位比如站立引起的跛行，而非动脉原因引起，它可能是神经源性或肌肉与骨骼的疾病。假性跛行患者典型的表现为肢体疼痛，通常需要特殊体位比如坐位时可以缓解，也可存在肢体活动障碍。与动脉性跛行不同的是，这种症状在站立时或伸直腿仰卧时发生。既往可能有背部受伤的病史，影像学上常有远端脊髓受压的征象。动脉和神经源性疾病可能同时存在。在这种情况下，引起症状疾病的确立可以通过观察患者的症状以及测量运动后的动脉指数。

（2）静脉性跛行：静脉性跛行表现为大腿和小腿的充血性或烧灼样的疼痛，站立、跑步和行走时诱发，抬高下肢时能迅速缓解。

2. 缺血性静息痛　当外周动脉出现严重的灌注不足时，可表现为持续的静息痛。这可能为缺血性肌肉的疼痛（感觉抽筋）或缺血性神经病（烧灼感），常持续存在，剧痛难以忍受。肢体对接触衣服和被褥高度敏感，疼痛局限于患者的指（趾）、足、手、溃疡处或整个肢体。小范围的缺血性疼痛可能伴有血管炎，微血栓栓塞或血栓形成。局部的损伤导致的灌注减少通常是这种疼痛的常见原因。故病史中要询问近期穿新鞋、修老茧或指（趾）甲和其他潜在损伤的原因。

夜间的静息痛很常见。将肢体下垂至床外或睡在椅子上可缓解疼痛，当疼痛使患者难以入睡时，相反走路可能使之缓解。长期下垂肢体可以导致水肿，进一步的加重缺血。在更严重的阶段，这种疼痛变的持续不缓解，患者彻夜难眠，食欲下降，体重减轻，精神抑郁，常需要大量的止痛药。

当肢体被动或主动制动时随后发生肌肉的萎缩和踝、膝或股关节挛缩。

糖尿病患者需要特殊注意，由于糖尿病的外周神经病变，使足部的感觉丧失或减退，而使这组患者的诊断和治疗较为复杂。常见的“避免疼痛刺激”的反射消失，导致了较严重创伤和组织损伤后，才寻求医疗帮助。这组患者往往通过看到病变而不是感受到疼痛发现该病，跛行的出现并不一定早于溃疡的发生，因此发现该病时往往已处于晚期。

(二)动脉检查

1. 视诊　在严重缺血的患者中，肢体下垂时常出现足部发红或发紫，真正的直立性发红在抬高肢体时会变成白色，患者这样做是让重力作用帮助血液回流到肢体。直立时肢体发白在慢性缺血的患者中可以出现，但在急性缺血的患者中更常见。可以在检查室中测量苍白开始出现到静脉再充盈的时间(表 101-4)，局部的正常毛发生长的消失也是缺血的标记之一。

表 101-4　抬高和下垂

抬高时发白[1]		下垂时静脉再充盈[2]	
分级	发白出现的时间	严重程度	
正常	无	正常	<15s
Ⅰ级	>60s	中度	15～30s
Ⅱ级	<60s	重度	<30s
Ⅲ级	<30s		
Ⅳ级	平卧时出现		

[1] 指平卧时脚被动抬高 60°

[2] 指坐位腿部抬高后下垂

2. 触诊　通过触诊进行了解主动脉、桡动脉、尺动脉、锁骨下动脉、颈动脉、股动脉、胫后动脉、颞动脉、枕动脉、足背动脉等的情况。动脉的搏动可有不同的分级(表 101-5)。如果不能触及搏动，则需要进行多普勒的检查以确立血流是否消失或在可触及的范围之下。当血流灌注降低时，皮肤表面的温度也下降(幸运的是并不是所有肢体冷的患者都有动脉功能不全)。手指的背部对温度的差异较敏感，可以用其比较两侧的肢体或同侧的近端和远端肢体的温度。正常人的两侧动脉搏动的强度对称。当动脉搏动增强时，须考虑动脉扩张的可能。动脉瘤定义为动脉局部直径比正常扩大 1.5 倍或以上，动脉明显增宽，会出现巨型动脉，巨型动脉通常较长，不同于动脉瘤的局部扩张，视诊可见动脉波动，严重者可传导到动脉同侧的指端。颈动脉、腹主动脉和锁骨下动脉的扭曲可以有类似动脉瘤的表现。当检查不明确时需要用超声和血管造影来明确诊断。

表 101-5　动脉搏动的分级范围 *

分级		检查发现
0	无	不能触及
1	严重减弱	触及困难，不能准确计数脉搏
2	中度减弱	触及有些困难，能计数脉搏
3	轻度减弱	容易触及但脉搏减弱
4	正常	正常脉搏，容易触及
5	增强	洪大，可能是瘤样

* 分级时须考虑检查时有无水肿和其他影响因素

3. 听诊　需要进行双上肢血压的测量，正常人双侧血压应该相称但很少完全相等，呼吸变化、上肢位置和房颤等因素可以影响血压。如果双上肢的血压差值>1.3kPa(10mmHg)，需要重新测量确定。如果重新测量后还是如此，则需要另一个检查者来确认，或测量上肢的节段性的压力。

听诊可以在股动脉、髂动脉、主动脉、颈动脉和锁骨下动脉进行，同时触诊桡动脉可以提高杂音听诊的敏感性，帮助区分杂音的时相。杂音进入舒张期越长，狭窄的程度更严重。腹部的杂音很难区分，尤其在肠鸣音比较亢进时。如果杂音局限在腰部，则要怀疑肾动脉狭窄的可能。

五、实验室检查：动脉疾病

动脉系统客观检查的目的是为了弄清和证实临床症状，监测疾病进展或评价干预治疗的效果。所有的血管检查可分为侵入性和非侵入性。但是，更好的方法是根据所提供的信息类型进行分类——解剖学、血流动力学或功能学。

(一)解剖学研究

很多检查技术可以获取动脉系统的解剖学信

息，了解有无动脉瘤、夹层、狭窄或阻塞等。动脉造影是所有其他影像学技术参考的标准，它能提供很高的分辨率，是其他的方法不可比拟的。目前，它仍然是评价远端血管，了解血管结构详细信息和早期静脉充盈期分流的最佳检查方法。缺点包括动脉插管，血栓栓塞风险以及动脉穿刺相关的风险，并且需要使用含碘的造影剂，少部分患者有造影剂过敏反应和发生造影剂肾病的风险。

CT 和新出现的 CT 血管成像(CT angiography，CTA)技术提供了详细的解剖学信息，而不需要动脉穿刺，但是仍需要含碘造影剂，这种图像的重建能包括或除外骨的结构和其他组织。因为 CTA 可以准确测量"登陆区"(肾动脉和动脉瘤颈部的距离)，它已经成为评价和计划主动脉瘤血管旁路手术的标准方法。CTA 的优点还包括它可以三维成像，旋转图像。

MRI 和 MRA 提供的信息与 CT 和 CTA 类似，但不需要应用含碘造影剂(图 101-3)虽然部分病例中可能需要含钆的造影剂，它引起肾脏病的风险很小。MRA 和 CTA 一样可以提供三维图像，也能包括或除外感兴趣的结构。但已置入起搏器、自动除颤器、近期置入动脉支架和颅内弹簧圈的患者在磁场中可能不安全，因而限制了它的使用范围。

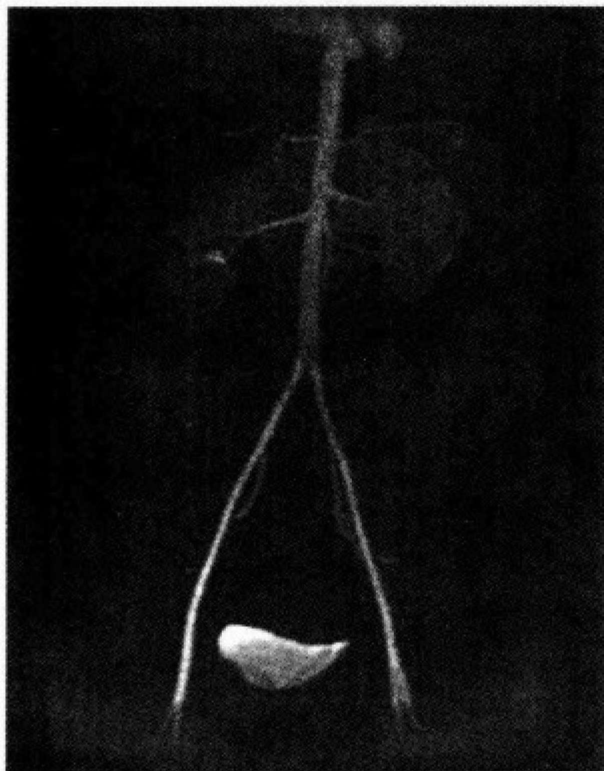


图 101-3　主动脉髂动脉系统的磁共振血管造影

二维超声提供了安全可靠的数据，不仅仅是解剖学的信息，而且还能与多普勒血流分析相结合提供血流动力学的信息。解剖学的重建目前限于二维的图像，三维重建的方法正在发展中。它不需要造影剂，也不使用放射线，而且，超声仪可移动，能在床旁进行检查。但是，图像受到血管上面的结构如肠道气体和其他组织干扰的影响。

(二)血流动力学研究

多种方法进行评价有血流动力学意义的血管狭窄。侵入性方法测得的压力降低或狭窄口的压力阶差仍是进行狭窄的血流动力学评价的金标准，压力波形也很有价值，由正常的三相变成了严重狭窄时的单相。非侵入性的方法包括多个水平压力测量(见"节段性压力和运动试验")或通过多普勒测得的血流速度和波形。血流动力学研究通常需要与功能评价相结合。

(三)功能学研究

当解剖学或血流动力学检测的结果不能解释患者症状或受损的严重程度时，需要进行功能学的研究。它通常应用一些负荷的形式——如平板试验来评价跛行。

1. 连续多普勒　连续多普勒检测血流的运动，可单独用来筛查血管疾病或作为其他检查如节段性血压测量的不可缺少的组成部分。

正常的动脉的波形分成三个时相：在心脏收缩期，动脉有前向的血流；在舒张早期，由于外周动脉的弹性回缩，动脉血流呈逆向；在舒张中晚期，由于动脉血流快速通过远端血管，血流又转为前向。当出现有血流动力学变化的血管狭窄时，正常三相的波形转变为双相，接着是单相，当动脉完全阻塞时血流消失。狭窄的部位可以通过测量多部位的多普勒信号来确定，连续多普勒检查费用便宜，而且可以在床旁进行，因此它可以作为血管检查的补充。手提的设备也可作为护理单元或个人应用，但它需要有效的培训和实践。由于它是一个"盲"的技术，有时获得的信息受限，解剖变异和肥胖等因素可能降低它的准确性。我们应用的便携式连续多普勒检查经济，实用并具诊断价值，可作为病史和体格检查的补充。

2. 节段性的血压测定和运动试验　动脉阻塞所需要测量的血压是节段性的血压。它是一个简单、可重复、廉价而准确的方法，它可以确定动

脉是否有阻塞，阻塞的严重程度和部位。将气体袖带放在大腿、小腿、踝部、上肢近端和远端或指（趾）上，连续多普勒探头置于袖带远端的动脉上，当袖带放气时，动脉血流重新开始可用于测量收缩压，用所测得的压力除以参考的压力（肱动脉的收缩压）得到一个指数，最常报道的节段性血压是ABI。疾病严重程度的分级是由各实验室自定的，笔者实验室的标准见表 101-6。

表 101-6 踝-肱指数标准

	运动前	运动后	跛行	步行时间
正常	>0.95[(2)]	>0.95	无	5min
轻微	>0.95	<0.95	无	5min
轻度	>0.80	>0.50	出现晚	5min
中度	<0.80	<0.50	出现，活动受限	<5min
重度	<0.50	<0.15	出现早，活动受限	<3min

(1)踝-肱指数是指平卧位时上臂的收缩压/踝部收缩压。运动后的测值是患者以 3.2km(2 英里)的时速运动 5min 测量的踝-肱指数（此为笔者实验室的标准，其他实验室可能有另外的标准）

(2)一些实验室把 ABI>0.9 作为正常范围

有一些患者尤其是糖尿病患者中，动脉中层钙沉积（Monckeberg's 钙化），钙化的动脉管壁僵硬，常常不被压缩或压缩程度小。节段性测压的最大缺点是不适合于血管无压缩或压缩程度小的患者，这个现象在糖尿病患者中尤其多见。因为当血管僵硬时，袖带充气不能产生足够压力来减少血流，这时无法测得收缩压。但是，当肢体的大血管钙化不能被压缩时，指（趾）的血管通常不会发生钙化，可以用于估计压力，因此许多研究利用大踇趾的指数。脉搏容量记录，激光多普勒研究和经皮血氧定量法也可有效地应用在这些患者中。

运动后的 ABIs 可以识别静息时没有太大血流动力学变化的病变。患者在运动平板上进行一个标准的方案，方案可以固定或分级，与心脏运动研究中的应用相似。运动前和运动后进行下肢研究（如 ABI 或连续多普勒分析），运动后可以检测到 ABI 的下降或多普勒信号的改变。这是由于运动诱导了压力阶差的增加。当运动时，外周血管阻力下降，收缩压增加，导致压力阶差增加。

负荷研究提供了一些辅助信息，如开始出现症状的步行距离，绝对步行距离和运动时的血压反应。它们与症状相关，但症状的叙述有时比较含糊，这些信息为我们提供了客观依据。

3. 脉搏容量记录 脉搏容量记录（pulse volume recording，PVR）可以测量肢体不同节段的动脉脉搏的大小。将连接有压力传感器的气囊袖带缠在肢体上，充气到 5.3～8.0kPa（40～60mmHg），随着心脏搏动，肢体动脉的舒张和收缩，肢体的体积有微小的增大与缩小，每个心动周期气囊压力的周期性变化产生了一个动脉脉搏指数。在肢体多个节段进行测量，根据波形和波幅的变化来估计动脉狭窄的程度。

4. 经皮血氧定量法 经皮的血氧定量（transcutaneous oxygen measurement，$TcPO_2$）反映了氧到皮肤表面的输送。将氧敏感的电极贴在皮肤上，表面加热至 45℃（113.0°F）以确保电极下动脉血管扩张，这时经皮的血流量部分是由近端动脉决定的。皮肤表面血氧的高低取决于很多的因素，包括动脉氧含量，皮肤血流量和皮肤氧耗。当经皮血流量很高时（与皮肤的代谢率有关），$TcPO_2$接近动脉的氧含量。相反，当经皮血流量很低时，$TcPO_2$降低。与其说 $TcPO_2$ 是测量皮肤的血流量，不如说它是测量经皮的氧输送，经皮的血氧定量法在评估严重缺血时很有用。临床医师想确定血管重建治疗是否能用来解除患者痛苦、促进溃疡愈合或挽救肢体，判定非卧床患者周围动脉疾病功能的严重程度可能很困难。$TcPO_2$ 能用来预测皮肤灌注是否足够满足某些部位手术切除后愈合的需要。一般来说，$TcPO_2$ 5.3kPa（40mmHg）以上的患者皮肤可以愈合，2.7kPa（20mmHg）以下的患者不大可能愈合（表 101-7）。

表 101-7　$TcPO_2$值的意义

	静息	肢体抬高时降低
正常	45	<10
轻度	40～45	<10
中度	20～39	<10
重度	20～39	>10
	或<20	任何值
严重	0	无

静息和肢体抬高30°后的$TcPO_2$值。肢体抬高后$TcPO_2$值下降1.3kPa(10mmHg)，患者严重程度增加1级。该值低于2.7kPa(20mmHg)愈合的可能很小，该值在2.7～4.0kPa(20～30mmHg)时有愈合可能

某些疾病可能影响小血管或微循环而不累及大动脉。$TcPO_2$的测定在糖尿病(血管弹性很差)和(或)小血管疾病的患者中很有价值。在这些疾病状态时，连续多普勒，节段性测压和PVR等技术受到限制，无法检测到显著的异常，而$TcPO_2$能检测出小血管阻塞性疾病引起的循环障碍。虽然$TcPO_2$的测定能准确评价皮肤缺血的严重性，但它也有很多的缺点，它不能对阻塞的部位进行定位，在诊断和治疗决策参考前，各个实验室必须进行技术的标准化和验证。

六、临床外周动脉疾病

(一)跛行

在西方社会，动脉粥样硬化导致的周围动脉疾病(peripheral arterial disease，PAD)是下肢缺血综合征的最常见的病因。PAD的症状多种多样。肢体血栓栓塞或血栓形成可引起该部位缺血性疼痛发作。随着疾病进展，这些症状可能通过患者生活方式的逐渐调整而被忽略。对于活动比较多的患者，症状可能在新环境中才被注意到，比如休假或徒步旅行。如果患者活动少，初发的症状可能是静息痛、直立性皮肤发红、水肿、溃疡或坏疽。溃疡和坏疽最有可能发生在感觉缺失的患者中。

总之，跛行症状发生在狭窄血管的远端，最常见的症状是腿部抽筋和小腿疼痛。单纯或伴远端肢体的症状的腿部和股部的跛行提示髂动脉的狭窄。性能力的丧失提示腹主动脉髂动脉交接处或双侧髂动脉的病变。

1. 发病率和自然史　在美国，周围动脉疾病的发病人数很多且呈上升趋势，有症状的患者大约有1 000万，无症状的患者是它的2～3倍。60岁以上者，10%的人患有此病。PAD的危险因素和冠心病相同，其他的因素如高半胱氨酸血症也同时存在，但是它对个体和整体的影响仍不清楚。最近的大规模队列研究为1995－1998年的Framingham研究，研究对象1 554个男性和1 759个女性，平均年龄59岁，PAD的诊断标准是ABI<0.9。研究发现，PAD男性发病率是3.9%，女性发病率是3.3%，其中间歇性跛行的发病率(男性1.9%，女性0.8%)，下肢血管杂音的发病率(男性2.4%，女性2.3%)，既往手术干预史(男性1.4%，女性0.5%)。这个研究证实PAD的危险因素有高胆固醇血症、低高密度脂蛋白胆固醇血症、高三酰甘油血症、高龄、糖尿病、高血压、正在或既往吸烟史和已知的冠心病。

Hirsch等人的PARTNERS研究(PAD知晓，危险和治疗：生存的新资源)，不仅仅评估了PAD的总发病率，初级监护人群，而且很好的阐述了患者和医师对诊断和治疗模式的知晓情况。无论先前有没有诊断过，PAD同时发生冠心病的比例很高。

随着ABI下降，死亡的风险也显著增加，患者通常死于心血管病事件。ABI<0.85患者的5年死亡率是10%，当ABI<0.40时，每年的死亡率接近50%。多死于伴发的冠心病和脑血管疾病，很少死于PAD的并发症。与整个人群相比，PAD患者全因死亡的相对危险度是3.1，发生冠心病死亡的相对危险度是6.9，占被研究整体人群死亡的2/3以上。

尽管PAD患者长期预后很差，但是症状进展和需要进行血管重建治疗的比例却很低。5年时，症状开始恶化的患者大约为20%。每年由于急性组织或肢体坏死，或静息痛需要血管重建治疗的患者接近5%，截肢率也很低，每年大约1%。但其中持续吸烟的患者5年内需要截肢的比例超过15%；糖尿病患者截肢的风险大大的增高，过去，糖尿病患者10年以上的截肢率是25%，这一点变化很少，然而，现在的实践趋向于远端的截肢(膝盖以下)。年轻人发生PAD时(40～50岁)，大约40%的患者由于疾病进展要接受多种的干

预治疗，并需要积极的药物治疗和密切的随访。这种“早发的动脉粥样硬化”组也说明目前正在进行的研究是很必要的。

2. *治疗*　积极控制危险因素是PAD患者治疗的基石。由于疾病进展缓慢，和其他心血管病伴发的比率高，使我们有机会对动脉粥样硬化的进程进行干预。不幸的是，二级预防在这组患者中是令人失望的。PARTNERS研究发现PAD患者中危险因素控制以及应用抗血小板药物的比例远远低于冠心病患者，在已经诊断和新诊断的PAD患者中都是如此。这个研究的亮点是戒烟，PAD比冠心病的干预比率高，在继续吸烟组疾病恶化和截肢的比率较戒烟组高2倍多，因此，戒烟也是效价比最高的一种方法。

不幸的是，适用于心血管调整的骑车和其他形式的运动对下肢的益处不如步行，故所有跛行的患者都应该开始步行计划，其有效性已得到很好的证实。每天20～30min、每周4～5d的步行能改善下肢功能和运动能力，总的绝对步行距离可增加50%～300%。这种改善的机制不是很清楚，但通过增加侧支循环，锻炼肌肉，改善氧的摄入或提高步行技巧等是可能的机制。必须强调足部的护理和保护，尤其是糖尿病和ABI和$TcPO_2$严重下降的患者。鞋子要起到保护性的作用，趾甲护理需由专业的人员定期进行。对患有PAD的糖尿病患者，进行规则的足部护理可能可以使截肢率降低达4倍。

PAD的药物治疗发展很慢。已证实己酮可可碱对某些动脉粥样硬化性阻塞(arteriosclerosis obliterans，ASO)患者有效，能增加跛行者步行的距离。它对胃的刺激较大，因此限制了它的应用。最近已批准cilostazol用于治疗跛行患者，它是目前最有效的药物，能有效的增加步行距离，但停药时这种作用消失。除维拉帕米外，血管的直接扩张药对该病都无效。一个双盲、剂量调整安慰剂对照的研究证实，维拉帕米能使无痛步行距离增加29%，最大步行距离增加49%。β受体阻滞药长期以来被认为是ASO患者的禁忌，但现在的研究不支持这个观点，对冠心病患者应按需服用β受体阻滞药，不应因并发ASO而停用。

抗血小板药物包括阿司匹林和氯吡格雷应该作为PAD患者的一线治疗药物。阿司匹林治疗对于外周血运重建治疗术后的患者是有益的，但是无论剂量高(300mg/d)或低(100mg/d)，大约40%的PAD患者对阿司匹林治疗无效。CAPRIE研究证实，一个通过直接抑制二磷腺苷与血小板受体结合的药物——氯吡格雷，能比阿司匹林更有效地降低所有原因的心血管病死亡率。PAD的患者有明显的改善者，是抗血小板治疗强有力的指征。

降脂治疗在ASO的患者中有效，降胆固醇的目标与冠心病患者相同，目的是降低脑血管事件的发生率，减少新的跛行症状。高血压与PAD长期相关，血压的控制需适度，在严重外周动脉狭窄患者中，血压降低可能在短期内使症状恶化。同形半胱氨酸血症在PAD的发展中也起了很重要的作用，它的机制至少部分是由于内源性基因调节影响甲基四氢叶酸还原酶，导致血管内膜受损加速和早期的粥样硬化。叶酸和维生素B_{12}、维生素B_6的治疗在血同形半胱氨酸升高的患者中是有效的。其他的药物治疗目前正在开发和临床试验过程中。

关于PAD线粒体代谢的L-卡尼丁的研究很有前途，糖尿病的患者比非糖尿病的患者受益更大。前列环素如贝前列素和伊洛前列素是血管的直接扩张药，在治疗PAD患者中很有前途。伊洛前列素静滴对严重缺血时的急性大小动脉综合征患者有效，适应证和药物应用时间还需确定。口服前列环素如贝前列素对跛行的治疗作用存有争议，虽然起初的结果证实有效，但有一个研究结果却令人失望，最终的效果还需要进一步的研究证实。

静息痛、组织丢失或生活方式明显受限的患者应考虑血运重建。外科血运重建术应用已有数年，静脉或合成材料的大血管旁路手术确认有效，具有良好的耐受性。不论有无支架置入，经皮球囊扩张术(percutaneous transluminal angioplasty，PTA)对肾动脉、髂动脉和近端浅表股动脉的病变有效。与单独的步行和药物治疗相比，PTA在药物治疗的基础上，每耗费38 000美元得到价值311 000美元的质量校正的生活年数。虽然PTA比外科血管重建术更可行，但需要注意的是，在远端血管狭窄和病变长的患者，PTA的长期有效率下降。但是，对于截肢的高危患者(认为

无外科适应证或技术上血管重建治疗不可行)，为了挽救肢体可以考虑远端的血管成形术。

(二)急性动脉闭塞

1. *临床表现*　急性动脉缺血是一种凶险的表现，20d 死亡率为 25%。它表现为突发的肢体疼痛、发冷、苍白、无脉、无力和瘫痪。如果未能迅速恢复血流，肢体就可能丧失。也可能出现微栓塞引起的远端青斑改变。在动脉夹层的患者中，脉搏缺失和受累面积可能发生变化，因此，检查者之间随时间变化可能得到不同的结果。休息时肢体苍白、温度明显降低、肌肉触痛或坚硬及运动和(或)感觉功能丧失提示严重缺血。

2. *病因*　急性动脉缺血的病因可能为外伤性的(如夹层、原位血栓形成或栓塞)。动脉栓塞可来源于近端的闭塞病变或动脉瘤，但多数为心源性，左心室和左心房都可能存在血栓。动脉瘤，凝血异常，动脉粥样硬化和近期的动脉内操作都可能引起急性动脉闭塞。栓塞往往是多发、复发和随机分布的，最常见的栓塞部位是腿部，但脑、肾、其他内脏和上肢栓塞的发生率也很高。右心或肢体的静脉血栓可以通过房间隔缺损或未闭的卵圆孔进入动脉系统，引起动脉栓塞事件。超声心动图可用于寻找血栓的来源。

3. *治疗*　紧急治疗包括保护肢体和恢复血流。肝素化可以预防血栓进展，稳定栓子来源。当既往有闭塞性病变、动脉瘤，或当病因不明确时，需要进行血管造影或其他检查，以便于修复肢体。理想的来说，所有的急性血管闭塞都应考虑修复手术，但修复的时机由缺血的程度而定。当缺血严重时，在数小时内就须进行修复以挽救肢体；在不太严重的病变中，可以等待一些时间来处理其他的问题。在有指征的患者中，急性动脉闭塞的溶栓治疗是有效的，但同时需考虑出血和卒中的风险，尤其在老年患者中这两种风险很大。

(三)不同病因的动脉疾病

1. *血栓闭塞性脉管炎*　血栓闭塞性脉管炎(thromboangiitis obliterans，TAO)或伯格病是一种炎症性的血管病变，由伯格在 19 世纪后期首次提出，它的特征性表现为中小动静脉的蜂窝状血管腔内血栓形成。病因与吸烟有关，可能是一种对烟草的自身免疫反应，虽然 TAO 在女性中发病率上升反映了吸烟人口分布的变化，但它的发病人群仍以十几到四十几岁的男性为主。临床上，与动脉粥样硬化不同的是，TAO 常同时累及上肢。起初可累及手指、足和手的血管，在数月或数年内，渐渐进展到小腿、大腿和前臂。1/3 的患者报道雷诺现象。复发的浅表静脉炎很常见，急性病变当血管造影很典型时，可通过活检进行诊断。罕见的包括冠状动脉、脑血管和内脏动脉的病变。血管病变只有在戒烟后才可能稳定或得到改善，也只有戒烟才有可能防止肢体的坏死。大麻可用于治疗 TAO。交感神经切除术和静脉前列环素类似物可以促进缺血病变愈合，但通常需要切除坏死手指(足趾)和肢体。蛋白或基因的血管再生治疗可能是难治性病变的最大希望。

2. *多发性大动脉炎和巨细胞动脉炎*　多发性大动脉炎和巨细胞(颞)动脉炎的病例过程相似，但累及不同的年龄群，多发性大动脉炎常累及 40 岁以下患者，而巨细胞(颞)动脉炎通常累及 60 岁以上患者，40～60 岁之间的患者两种病都有可能发生。而且，通常多发性大动脉炎累及头颈以下的动脉，巨细胞(颞)动脉炎累及膈以上的动脉，但是两者均有可能累及主动脉、锁骨下动脉、腋动脉、肾动脉、髂动脉、股动脉和浅表股动脉。病程进展迅速，常累及双侧。威胁肢体的缺血较罕见。两者都有特征的临床和实验室表现。包括的血沉加快(大多数并非全部)和典型的动脉影像学特征(图 101-4)，激素治疗 3d 内的颞动脉活检是巨细胞动脉炎诊断的金标准。激素治疗可以迅速改善血管狭窄，这在动脉疾病中是很特殊的。如果需要血管重建治疗，最好在炎症过程静止或激素治疗终止，或减少到较低的维持剂量时进行。

3. *腘动脉压迫综合征*　是一种罕见的疾病，当足部被动背屈或主动跖曲时，腘动脉受腓肠肌或各肌肉和韧带压迫导致跛行和闭塞。通常见于相对年轻和健康的患者，尤其是运动员或进行剧烈运动的人。手术修复是惟一的治疗选择。偶可见到其他部位的压迫综合征，外膜囊性疾病结构和内容物类似于黏液囊肿，可逐渐生长进入腘窝(或偶见股动脉，罕见静脉)，引起跛行或闭塞。患者应进行手术修复治疗。

4. *麦角中毒*　麦角类复合物能诱发雷诺现象、跛行、急性缺血或组织梗死，通常见于那些应用麦角胺复合物治疗偏头痛的患者中。静脉内滴



图 101-4　一巨细胞动脉炎患者颈动脉和大动脉磁共振血管造影

显示锁骨下动脉和颈外动脉光滑、锥形的狭窄

注硝普钠有助于改善急性缺血。由于已有治疗偏头痛的替代药物，麦角中毒的发生率日渐下降，但对于有缺血而很少有危险因素的患者，应考虑此类药物引起的可能。

5. 纤维肌性发育不良　几乎见于所有已命名的动脉，最常见于中年妇女。肾动脉疾病最常见，受累者为人群中的4%～5%。颈动脉、肠系膜动脉以及上肢和下肢动脉也可受累，大约10%的患者累及双侧动脉。动脉夹层与纤维肌性发育不良有关，总共有10%的患者引起自发性夹层，20%以上的颈动脉夹层发生在女性。

(四)动脉瘤

动脉瘤是一种致死和致残的疾病。早期的检测有助于最终的修复。三种最常见的动脉瘤，包括40%～60%的腹主动脉瘤和几乎所有的腘动脉和股动脉瘤可以被检查到。动脉瘤的一些共同特征对临床决策很有用。退行性病因引起的动脉瘤病程数年到数十年，感染或创伤引起的动脉瘤可在数天到数月内扩张，5%～10%的主动脉瘤和≥50%的外周动脉瘤患者存在其他部位的动脉瘤。当发现腘动脉瘤时，须仔细检查有无髂动脉、股动脉和主动脉瘤的存在。主动脉夹层分离在随后章节中有详细的说明。股动脉瘤通常最早由患者自己觉察到。腘动脉瘤很容易被忽略。股动脉和腘动脉瘤的察觉通常是由于急性血栓形成、远端微栓塞或大面积栓塞、或动脉瘤周围静脉受压或血栓形成导致了组织水肿。颈动脉，腋锁骨下动脉瘤可由触诊、局部疼痛、血栓形成或远端栓塞等特点，而易于诊断。内脏的动脉瘤很少大到能被触及的程度，3%～5%患者出现破裂，大多数患者在手术或进行影像学检查时被发现。

(五)血管痉挛性疾病

正常人群中肢体末端颜色和温度的个体差异相当大，反映了个体的血管收缩张力。网状青斑、手足发绀症和雷诺现象是不同的临床综合征，表现为异常的皮肤颜色和温度的变化。这些综合征由寒冷、情绪或药物等因素诱发或加重(表101-8)，引起手指动脉、小动脉和小静脉痉挛。这些疾病通常是良性、终生和原发的疾病，但这三种综合征都有重要的继发原因。仔细的临床检查和试验通常有助于确定特殊的病因、疾病的预后和治疗方向。

表 101-8　不同的微循环疾病

栓塞	肝炎
动脉硬化性闭塞	血液病
抗凝治疗	红细胞增多症
创伤，使用器械	血小板增多症
手术	异常蛋白血症
血管炎	冷球蛋白血症
心内膜炎	冷凝集素
麦角中毒	循环抗凝物
寒冷刺激	抗磷脂抗体
恶性肿瘤	血小板减少性紫癜
	肝素诱导的血小板减少症

1. 网状青斑　网状青斑(livedo reticularis)是一种血管痉挛性疾病，临床特点为肢体和躯干皮肤出现持续、对称的网状或斑片状青紫，范围和强度多变。在寒冷或情绪激动后明显，在温热环境中和运动后消失。它常在儿童或青春期发病，多见于女性和皮肤较白的患者，轻度网状青斑患者临床上常被忽略或被认为是正常皮肤变异。它

的机制是由于皮下动脉痉挛导致了血流减慢、氧耗增加、氧合血红蛋白降低，引起皮肤变色。原发性网状青斑常伴有手足发绀症和雷诺现象。一般不需要治疗。

继发性的网状青斑呈斑片状、局灶或非对称的分布，症状出现时间相对较晚，可能并发局部的梗死或溃疡。血管炎引起的病变可能有触痛。治疗要针对原发的病因（表 101-9）。血管扩张和交感神经切除术对疼痛溃疡的愈合疗效不确切，多发性脑血管意外时发生的严重网状青斑可能提示 Sneddon 综合征。在这组患者中常见有抗磷脂抗体阳性。

表 101-9　网状青斑的病因

环境（寒冷）
动脉栓塞（硬化性）
结缔组织疾病
皮下血管炎
三环类或吩噻嗪类药物
反射性交感神经性萎缩症
骨髓增生性疾病
血管炎
血小板减少症

2. *手足发绀症*　手足发绀症是一种良性、持续的手（或手指、足）发冷和颜色发绀，多见于女性，轻度有时见于神经源性疾病引起的肢体瘫痪患者。寒冷和情绪激动使症状加重，相反，温热的环境和运动能使症状减轻。局部轻度的水肿也很常见。肢端的发绀往往无痛、不发生溃烂，但影响部分患者的化妆。钙通道拮抗药或 α_1 受体拮抗药可用于减轻症状，β 受体拮抗药可能诱发症状。它也可以作为一种副瘤综合征的表现。

3. *雷诺现象*　雷诺现象的诊断根据病史，即使浸在冰块中也很难诱发雷诺现象，因为它往往需要整个机体发冷来诱发。雷诺现象是指寒冷或情绪激动时指（趾）端颜色由蓝变白，在充血恢复期又变红的过程，许多患者只述说前两个阶段。在缺血期还伴有麻木感（但很少有疼痛的感觉），恢复期常伴有跳动和疼痛感。手指受累多于足趾，手掌和大拇指很少受累。恢复时间多为 3～10min，但在严重的患者中可以超过 1h，后者通常见于继发的病因。

Allen 和 Brown 定义的原发性雷诺现象是指寒冷或情绪激动时反复发生双侧肢体远端的颜色变化，症状持续 2 年以上，无缺血或其他疾病证据。继发性疾病占 2%～5%。近期的一个前瞻性的研究证实，无指（趾）端闭塞、凝血或血清学异常等实验室证据的患者预后较好，仅 2%患者 10 年后出现继发病因。

继发性雷诺现象有很多病因（表 101-10），多数可以通过病史、体格检查、趾（指）血管闭塞的实验室检查和凝血或血清学检查确诊。锤子等振动工具应用数年可能诱发雷诺现象。症状起初出现在应用这些工具时，但晚期可一直存在。缺血是罕见和晚期的症状。

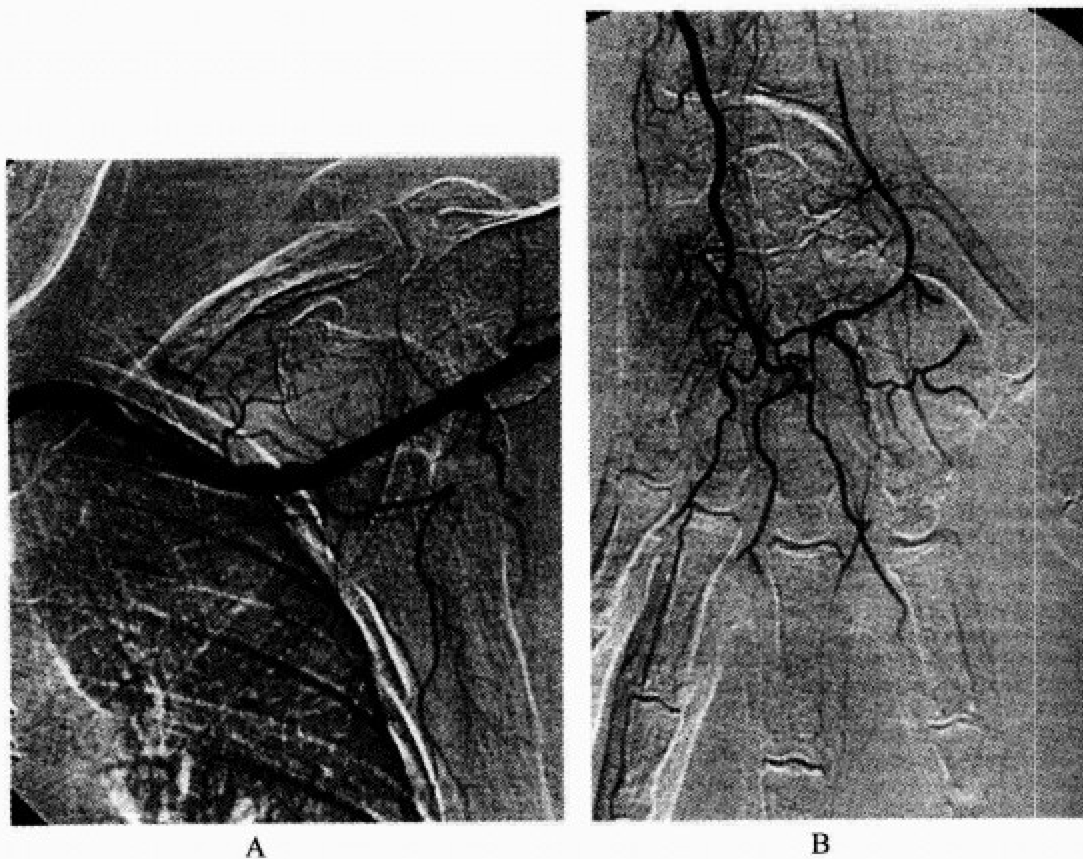
当需要计划手术或解决特殊问题时可进行动脉造影（趾、指双侧）。皮肤的营养改变和缺血病变常反映阻塞性病因，而单侧雷诺现象常提示继发过程。多数的原发性雷诺现象患者不需治疗，应快速采取全身保暖，而不仅仅是手部的保暖。继发性雷诺现象的治疗需针对其病因。钙通道阻滞药和 α 受体阻滞药，无论是单独应用还是联合应用都能减少发作，但对缺血并发症作用很小。并发症治疗的方法包括局部清创和控制感染及疼痛。

表 101-10　继发性雷诺现象的病因

胶原血管病	肺动脉高压
硬皮病	药物
混合结缔组织病	β 受体阻滞药
类风湿关节炎	麦角胺
肌炎	二甲麦角新碱
Sjogren 综合征	长春新碱，博来霉素
坏死性血管炎	雌激素
血液异常	丙米嗪
神经源性疾病	伯格病
胸廓出口激惹	锤手综合征
腕管综合征	环境
黏液性水肿	寒冷刺激
肢端肥大症	振动综合征

(六)胸腔出口综合征

胸腔出口综合征不仅难治疗,而且难诊断,这种困难反映在解剖上,动脉、静脉和神经束通过一个小的、动态变化的腔隙。它常见的机制是锁骨和第1肋(或颈肋)压迫锁骨上动脉导致动脉狭窄或动脉瘤形成。斜角肌增生可能是部分的原因。动脉扩张易于形成血栓,可导致血栓栓塞和远端动脉闭塞(图 101-5)。可常有雷诺现象。患者可出现锁骨下静脉的"用力血栓形成"(佩-施综合征),这最常见于运动量大的人群如工人和运动员,有反复运动时静脉流出受阻现象。患者也可出现神经系统症状,但很难区分。在单纯神经系统症状的患者中,介入治疗后长期随访的可靠性较差。需要指出的很重要的一点是,有胸主动脉出口受限的症状不等于胸主动脉综合征的诊断,还需要双功超声或动脉造影等影像学检查来动态或静态的显示动脉瘤或狭窄的存在,以及它与临床的相关性。无并发症患者(也就是没有远端栓塞或动脉损害)的基础治疗包括开通胸部出口运动锻炼。如果出现了动脉损害或远端栓塞,通常需要切开颈肋和(或)第1肋,症状的改善不同。对静脉闭塞的患者来说,最初的治疗应以开通锁骨下静脉为目的,通常应用溶栓的方法。进一步手术介入的理想时间以及是否进行短期或长期的抗凝治疗尚不明确。



A　　B

图 101-5　雷诺现象患者的动脉造影图像

A. 一患者新出现了不对称的手指缺血雷诺现象,提示栓塞病因可能,动脉造影图显示左锁骨上动脉受锁骨压迫;B. 同一患者左手动脉造影图证实其动脉多水平的闭塞

(七)锤手综合征

锤手综合征是应用锤子、杆子或振荡器械导致振荡区域反复受创伤引起尺动脉闭塞或动脉瘤形成的一种临床综合征,通常在钩状骨水平。雷诺现象较常见,但仅见于一个或数个手指,故提示为继发性雷诺现象。血栓栓塞可导致趾、指的缺血。当停止创伤时症状可得到改善,但如果趾、指仍旧缺血则须进行外科治疗。

七、血管损伤的护理

任何一种缺血的终末表现都是组织坏死。在某些程度上,治疗足部缺血比治疗缺血性心肌病更困难,因为病人能看到"问题",希望你治愈他的足跟。尽管患者知道溃疡是内在疾病(如胫腓动



脉闭塞)的一种表现,但他们期望这个小溃疡能治愈。多数患者的溃疡是可以治愈的。

为了有效地治愈溃疡必须先了解溃疡的原因,而不是凭运气。一旦知道溃疡的基本病因,就可以进行针对性治疗。患者的伤口可以提供病因诊断的线索,但病史和体格检查更是不可缺少(表101-11)。市场上有很多种伤口护理的产品,在实践中,多数医师仅用他们最习惯用的少数几种产品。如果要治愈溃疡,患者必须在溃疡护理中起积极作用,在多数的患者中这意味着一天要换几次衣服。神经营养性溃疡或缺血性溃疡不能负重。很多患者(和医师)拿耕田作为类比,组织-皮肤尽力想要生长,像任何生产一样,条件必须很好,否则农作物就很难生长。必须提供氧气和营养物质改善缺血(相当于干旱),必须减轻水肿(相当于沼泽地),治疗蜂窝织炎(相当于杂草),偶尔清创排出纤维渗出组织(相当于耕种)。血管伤口的护理通常很乏味冗长但总是值得的,因为我们总能看到患者和护理者共同努力的结果。

表 101-11　血管性溃疡的病因

类型	静脉性	动脉性	神经营养性	小血管性
部位	踝周	胫、趾、受损部位	足底面、受压部位	胫、小腿
疼痛	无,除非感染时	有	无	剧痛
皮肤	淤滞性色素沉着、皮下脂肪硬化	发凉、苍白、毛发减少、可见青斑	皮肤硬结、正常至缺血变化	正常或不同阶段的"卫星状"溃疡
边缘	干净	光滑	营养性、硬结性	匍行的
基底	湿润、渗出、健康肉芽肿	干燥、白色结痂	健康至白色,取决于 ASO	干燥、突出、苍白的薄痂
蜂窝织炎	常见	有时	常见	无
治疗	加压	血运重建	降低压力	治疗基础疾病,缓解疼痛

参考文献(略)

见本书所附光盘



第 102 章　颈动脉和外周血管疾病的外科治疗

Thomas T. Terramani/Thomas F. Dodson/Robert B. Smith Ⅲ

（史浩颖　译　孙宝贵　校）

一、颈动脉内膜切除术 / 2246
二、上肢和下肢血运重建 / 2248
（一）上肢血运重建 / 2248
（二）下肢血运重建 / 2249
（三）跛行患者 / 2249
（四）静息痛患者 / 2250
三、上肢和下肢静脉血栓形成 / 2251
（一）上肢静脉血栓形成 / 2251
（二）下肢静脉血栓形成 / 2251
四、结论 / 2253

治疗管理(managed care)的出现和腔内治疗的进展，为血管外科领域带来了翻天覆地的变革。现代血管外科的起源仅能追溯到约 50 年前，1948 年首次进行了股动脉-腘动脉旁路术及 1951 年首次进行了腹主动脉瘤修补术。在后来的 50 年里这一学科取得了明显的发展。正在研究中的新技术包括微创外科、基因治疗、腔内治疗和组织工程学等。

本章节并不包括血管外科的所有内容，仅阐述以下三部分：①颈动脉内膜切除术；②上肢和下肢血运重建；③上肢和下肢静脉血栓形成（见第 98 章、100 章、101 章及第 103 章）。血管外科只对动脉粥样硬化和静脉疾病进行“姑息”治疗，“根治”的方法无疑有待于深入的探索和研究。将来手术刀必将臣服于基因，基因治疗将会取代外科手术。

一、颈动脉内膜切除术

在美国，卒中仍是引起死亡的第三位原因，仅次于心脏疾病和肿瘤。每年约有近 50 万卒中病例，其中约 1/3 患者死亡。然而，过去 40 年中卒中的发病率和病死率均有下降。人们认识到“环境因素”影响卒中的危险，积极控制高血压、逐渐减少吸烟者比率、增进了解积极运动的生活方式获得的益处、更加重视降低胆固醇和在房颤患者中应用抗凝药物都可能减少美国人卒中的死亡率。

在什么样的颈动脉疾病患者应该选择手术治疗方面，已经具备了相对坚实的研究基础。自 1991 年以来，公布了 6 个相关的前瞻性随机试验，其中 5 个提示颈动脉内膜切除术（carotid endarterectomy，CEA）在防止脑缺血方面可以获益。Barnett 等反复分析了北美症状性颈动脉内膜切除术试验(the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial，NASCET)的研究数据，发现颈动脉狭窄程度为 50%～69%有症状的患者，CEA 仅“中等程度”的减少将来发生卒中的危险性，5 年的绝对危险性减少 10.1%；但颈动脉狭窄程度低于 50%的有症状患者并未从 CEA 获益。该作者还指出，对这些中等程度颈动脉狭窄的患者应该根据全面评估潜在危险因素的结果制定诊疗建议，但并没有分析 CEA 比例“大量增加”的理由。作者目前颈动脉疾病患者治疗流程见表 102-1。

表 102-1　颈动脉疾病患者的治疗流程表

	患者类型	治疗
有症状的颈动脉狭窄患者	颈动脉狭窄>80%	建议 CEA
	颈动脉狭窄 50%～79%,实验室检查数据提示血管狭窄接近 79%	很可能建议 CEA,根据危险因素评估
	颈动脉狭窄 50%～79%,实验室检查数据提示血管狭窄接近 50%	可能建议 CEA,根据危险因素评估
	颈动脉狭窄<50%	药物治疗
无症状的颈动脉狭窄患者	颈动脉狭窄>80%	建议 CEA
	颈动脉狭窄 50%～79%,实验室检查数据提示血管狭窄接近 79%	可能建议 CEA,根据危险因素评估
	颈动脉狭窄 50%～79%,实验室检查数据提示血管狭窄接近 50%	不建议 CEA
	颈动脉狭窄<50%	不建议 CEA

CEA:颈动脉内膜切除术

关于颈动脉疾病的术前影像学检查,作为"金标准",在力图减少成本和风险的整体程序中脑动脉血管造影利用较少。根据脑动脉血管造影结果,无症状的颈动脉粥样硬化研究(the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study,ACAS)和 NASCET 研究中的并发症分别为 1.2% 和 0.7%。近年来,若干篇关于未进行动脉血管造影的 CEA 的研究。研究一致认为,如果有专门的血管实验室,大多数患者(约达 90%患者)只需通过双功超声就能进行安全评估。需要行动脉血管造影的适应证包括:①不能确定实验室检查血管的准确性和可靠性;②局部症状进行性加重患者,不能明确颈内动脉是否完全闭塞;③怀疑邻近或胸腔内病变;④因动脉解剖变异诊断有"技术困难"的患者;⑤有症状而未确诊的患者。

Chaikof 等治疗的大部分患者在轻度镇静和局部麻醉下进行 CEA。另一些医师采用颈丛阻滞麻醉也收到了同样的效果。这些技术较全身麻醉安全,并且可以随时进行患者的神经功能状态评价,也不必要担心患者从全麻中苏醒时的意识状态。尽管大约 80%患者可安全的进行 CEA 而不需应用分流,非全身麻醉的患者也可常规进行分流(图 102-1)。

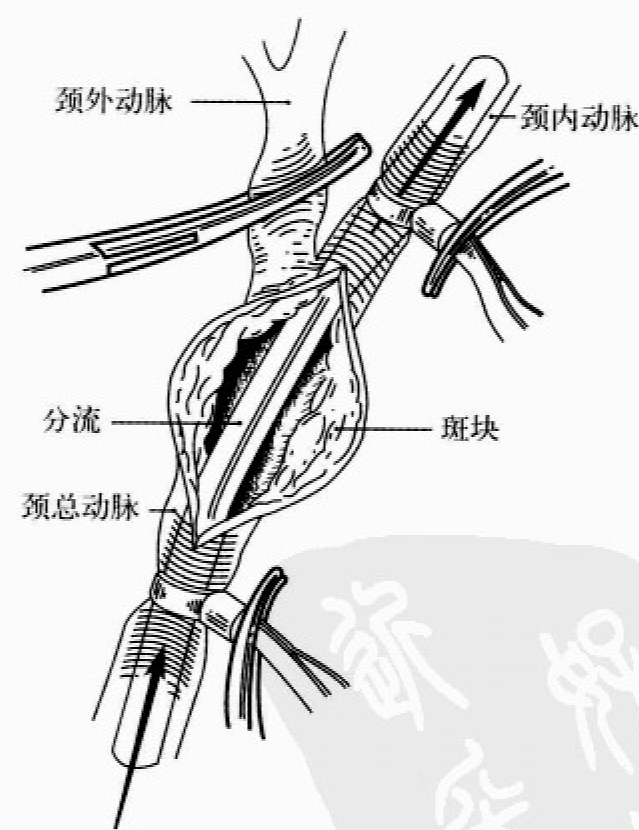


图 102-1　在内膜切除术时应用内置分流以保证颈内动脉血流

作者在 CEA 操作中的一项技术变革是内膜切除术后采用补片修补颈动脉的趋势增加。过

去，应用补片的适应证为：①女性；②再狭窄并需重新手术。有两项报道引人瞩目，一项是 Moore 等人报道的 ACAS 研究，另一项是 AbuRahma 等报道的关于直接缝合对比补片修补的随机前瞻性研究。在前者的研究中，进行补片血管成形术的患者中，颈动脉狭窄的复发率为 4.5%，而在进行直接血管修补患者中发生率为 16.9%。另一项报道中，74 例进行双侧 CEA 手术的患者，一侧行直接缝合术而另一侧行补片血管成形术。补片血管成形术不仅使狭窄复发的发生率低（1%对比 22%）而且总体颈内动脉闭塞率也低（与直接缝合术相比，0%对比 8%）。增加补片只延长数分钟手术过程，而围手术期并发症和死亡率无明显改变。

颈动脉疾病的治疗为其他常规血管问题的处理提供了基准。现已开展了一些大型随机研究以解决其中的困难问题。从经济方面进行研究，寻求优化成本-效益并且有效的方法，作者提出减少术前有创性检查及明显缩短住院时间，二者均不影响治疗质量。当讨论“预防闭塞性卒中最佳循证医学证据的外科治疗”时，需要注意的是，颈动脉疾病问题尚未完全解决。自从近 30 年前 Gruentzig 开展球囊血管成形术以来，该技术已成为心脏病学家和介入放射学家用于治疗血管狭窄的支柱。毫无疑问，颈动脉病变向应用导管技术的内科医师伸出了橄榄枝，血管外科医师担心这种趋势会影响他们的患者并可能减少收入。故外科的研究者们对此非常关心，并寻求新的技术，或比较这两种治疗颈动脉疾病的竞争性方法的优劣。阿拉巴马大学伯明翰的 Jordan 等人进行了系列研究，一项回顾性研究提示，经皮腔内血管成形术引起神经方面危险“显著高于”在局部麻醉下进行的 CEA。在另一项研究中，Naylor 等报道一项 CEA 与颈动脉血管成形术对比的前瞻性随机研究，该研究由于在血管成形术组并发症增加而终止。在报道的 17 例患者中，7 例行血管成形术的患者中 5 例出现卒中，而行 CEA 的 10 例患者中无一例出现并发症。

经皮血管成形及支架置入术可能增加栓塞事件的风险，为此一些研究者在术前应用了放置于颈动脉狭窄下游位置的滤网装置。Ohki 等曾对这种装置进行报道，研究数据显示在体外模型中 88%释放的颗粒可被该装置捕获。在另一报道中，31 例患者进行了有脑保护装置的颈动脉支架置入术，所有病例中肉眼可见的栓子均被回收，30d 卒中发生率为 3.3%。作者认为带有远端保护装置的颈动脉支架置入术安全，神经性并发症低。

美国心脏病协会科学建议工作组 1998 年提出声明，颈动脉血管成形术和支架置入术，“作为极少实施的特例”，仅用于一部分前瞻性随机研究。在进行大量讨论和研究后，作者所在的血管中心决定参与颈动脉血运重建治疗内膜切除术与支架置入术对比研究（the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial，CREST）。目前美国开展了多个颈动脉支架方面的临床试验和注册研究，这些研究中，选入了大部分传统外科修补术高危的颈动脉疾病患者。

二、上肢和下肢血运重建

（一）上肢血运重建

上肢的慢性动脉功能不全常常是由于主动脉弓分支，邻近上肢动脉起源的阻塞性疾病，包括锁骨下动脉和头臂干。症状可能仅限于手臂和手的缺血表现，或包括由于锁骨下动脉窃血综合征引起的大脑后循环功能不全。在这些患者中，选择适合手术的患者尤为重要，因为许多患者很少或没有症状，他们不应仅为矫正解剖或影像学异常而成为手术对象。有上肢明显活动受限或有症状的锁骨下动脉窃血综合征患者，应接受彻底的主动脉弓血管造影、神经及血管检查。由于动脉阻塞病变的类型非常多样，任何外科手术均应仔细制定手术计划。如有正常的供选血管，一般选择胸外的旁路术，否则需行经胸手术从主动脉弓自身行人造血管旁路手术。Azakie 等报道一组有症状的无名动脉粥样硬化闭塞，在 1960—1997 年对 94 例患者进行手术，其中 72 例行无名动脉内膜切除术，22 例行旁路移植术。虽然有 3 例围手术期死亡和 4 例卒中（其中 3 例存活），但手术的长期效果极好，99%无需再次手术，实际 5 年存活率达 85%。

锁骨下动脉粥样硬化阻塞性病变，是最常见的累及主动脉弓近端分支的疾病。胸外血运重建术可以通过几种技术进行，根据阻塞的形式及动

脉与供选择的供体血管的关系而定。当同侧颈总动脉仅有轻微病变或无病变时，它常被选为动脉流入的部位。Perler和Williams在1979－1989年对31例各种类型患者行颈动脉-锁骨下动脉旁路术或转位术，其中30例症状缓解，1年无症状生存率为89%，2年为84%。

静脉移植物常用于改善上臂和前臂的血流。在治疗上肢缺血方面，应用旁路移植已有大量报道。在此方面最大的系列研究中，对74例患者，在15年间进行了95次手术，其中无手术死亡，仅有1例截肢。5年生存率为86%，同期的管腔开通率为61%。在任何部位静脉移植都优于人造血管。

第三个选择是应用血管内技术，主要应用在主动脉弓分支病变。克里夫兰医院的研究小组报道了应用血管内技术治疗锁骨下动脉、无名动脉和颈总动脉病变的结果，方法涉及多个学科。83例患者，最初的技术成功率94%，87次手术成功82次，但20.7%(18次)出现并发症，30d死亡率为4.8%。研究者认为对于行血管成形术和支架置入术的血管，"除血管造影外，没有可靠方法可以评价解剖通畅性"。他们认为，研究结果"似乎倾向于"外科治疗，尤其是完全闭塞病变。

Lahey医院心血管研究小组的报告较乐观，但患者数量较少，他们报告了18例有症状的主动脉弓分支血管狭窄或闭塞患者。经皮Palmaz支架置入术用于所有的患者，一期开通率为100%，而无明显并发症。平均随访17个月，患者均无不适症状。作者目前将腔内血管成形术及支架术选择性应用于传统血管手术高危的患者。

(二)下肢血运重建

正如无症状颈动脉狭窄患者的心脏缺血事件危险性高于卒中危险性一样，外周血管疾病患者的心血管事件死亡率也升高。在一组565例男性和女性的研究中，观察了外周大动脉病变(异常的上臂段血压比或异常血流速度)，发现67例患者有外周血管疾病。在10年随访中，34例男性中的21例(61.8%)和33例女性中的11例(33.3%)死亡。在无大血管病变的患者中男性总死亡率为16.9%，女性为11.6%。Vogt等的研究得到同样结果，证明踝-肱指数(ankle-brachial index，ABI)下降至0.9或更低者，粗估总死亡率比ABI高的患者升高5倍。但应用ABI随访下肢动脉粥样硬化的进展并不可靠。McLafferty等指出ABI判断疾病进展的敏感性仅41%。尽管ABI被认为在识别血管疾病进展方面的作用"不佳"，但在筛查中仍为一种重要而简易的方法。

(三)跛行患者

非手术治疗通常适用于跛行患者，由于跛行症状是弥漫性血管病变的不良预测因素，此类患者进行治疗的第一步是纠治危险因素。吸烟、糖尿病、高脂血症、高血压是影响跛行患者疾病进展的四大因素。吸烟是单一而最重要的危险因素，持续吸烟患者的5年死亡率比戒烟者高1倍。同样，严格控制糖尿病、应用他汀类治疗高脂血症、治疗高血压均可直接延缓动脉粥样硬化进展，特别是脑和冠状动脉血管床的病变。在控制危险因素后，运动是治疗跛行的另一个有效方法。在布朗大学外科和心理-行为医学部进行的一项有趣的试验中，Patterson等报道患者在家运动和在监督下运动12周后病情均改善。在监督下运动者改善程度(280%)高于在家运动者(170%)。二者在跛行引起的活动受限程度方面均得到改善。

跛行患者的下一步治疗为药物治疗，己酮可可碱(trental)是美国首个用于改善跛行的药物，作者间断应用此药，主要原因是费用高而临床效果有限。一个相对较新的药物西洛他唑(培达)现已上市，可能有实际应用潜力。在Money等的多中心随机双盲安慰剂对照试验中发现，西洛他唑"显著增加"所有测量时间点的绝对跛行距离。但由于西洛他唑是一种磷酸二酯酶抑制药，它不允许应用于充血性心力衰竭患者。

另一种治疗方法是血运重建，它过去曾是且现在仍然是一个争议的焦点。有两篇文章涉及外科治疗。一篇为AbuRahma等的试验，它对比双侧跛行患者，一侧行大隐静脉旁路术而另一侧行聚四氟乙烯(polytetrafluoroethylene，PTFE)移植术。两种方法均无围手术期截肢或术中死亡，随访72个月，两种移植方法均有"相似的"血管开通率和明确的98%肢体挽救率。第二篇报道来自Byrne等，研究了409例行腹股沟下重建术的跛行患者。在该大型研究中，仅有1例因栓塞而截肢，无手术死亡。他们认为尽管18%患者需要再次手术，腹股沟下旁路移植术仍是跛行患者的

"有效治疗选择"。

Whyman 等进行了经皮腔内血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty,PTA)的随机对照试验,将 62 例局部股动脉狭窄或闭塞和髂动脉狭窄的跛行患者随机分为 PTA 联合药物治疗组或单纯药物治疗组。随访 2 年,PTA 组和对照组的 4 项指标分析"无显著差异"。结果指出,在传统药物治疗上加用PTA"不能改善患者 2 年内自觉或测量的步行能力"。他们也认为需要进行更大规模的随机研究以解决该问题。

伦敦 Golledge 等人的文章直接观察了股-腘动脉 PTA 的结果。其中 43 例有间歇性跛行、4 例有静息痛、27 例有组织缺损。尽管 67 例(91%)获得"技术性成功",仍有 7 例操作失败。43 例跛行者中的 9 例在 1 年时仍有症状,另 7 例跛行者需再次治疗。43 例中 27 例(63%)跛行得到缓解。虽然有间歇性跛行患者中 2/3 在 12 个月时无症状,但整体人群中仅 51%在 PTA 后 1 年内症状缓解。作者认为需要更长时间随访以评价 PTA 的耐久性。

(四)静息痛患者

缺血性静息痛是常见的难以忍受的症状,提示患者有足或下肢截肢的风险。相对于跛行患者常采用保守或非手术治疗而言,静息痛或伤口不愈合患者更倾向于手术。如果患者情况紧急而存在手术风险(心肺因素),则提倡血运重建。有合并严重疾病、功能恢复机会极低或肢体缺血不可逆的患者应行截肢术。为更好的确定哪些患者能从下肢旁路术获益,Kalman 和 Johnston 在 1986—1995 年对 358 例原位远端下肢旁路术患者进行研究,4 个因素与生存率低显著相关:男性、糖尿病、慢性肾功能不全和脑血管疾病史。当这 4 个因素都存在时,预期 5 年存活率降至 2%。他们认为这些因素可用于决定患者是采用血运重建还是截肢的治疗方案。

与颈动脉疾病一样,肢体血管的影像学方法也有明显的进展。虽然在许多患者中血管造影仍被用于评价血管情况,但目前造影剂增强的 MRA 可用于取代血管造影成像(图 102-2)。一些拟行血运重建患者血管造影成像质量差,或不能显示血管通畅时,应用 MRA 可以识别血管径流。研究者已证实,在此情况下应用 MRA 可检测到在血管造影中不显示的径流血管,其挽救的肢体达 78%。在评价合并肾功能不全或碘造影剂过敏而禁用传统造影剂的患者时,MRA 也起了重要作用。



图 102-2 钆(Gd)增强磁共振血管成像显示一例静息痛患者的左股浅动脉(SFA)闭塞

尽管几乎所有腹股沟下旁路术均应用大隐静脉作为管道,但仍有许多其他血管可供选择。当旁路术所需的自体材料不足时,一个系列研究发现,膝下血管内 PTFE 植入的 2 年开通率为 52%,肢体挽救率为 62%。大多数研究者认为 PTFE 植入物的长期效果相对较差,但一些作者仍然认同其在膝关节以上的效果。其他的选择包括应用上肢和小隐静脉移植物、将静脉缝合至 PTFE 复合进行序惯移植、应用吻合静脉补片(Taylor 补片)、脐静脉移植物、远端静脉动脉化,以及冷冻保存静脉同种异体移植物。对于后者,Carpenter 和 Tomaszewski 的资料提示一期移植物开通率在 1 年时仅为 13%,其肢体挽救率为 42%。在 Castier 等的报道中,从 1993—1997 年,对 32 例存在危及肢体的缺血患者中,应用冷冻保存的动脉同种异体移植物。尽管有两条开通的移植物出现动脉扩张(均需要重新植入移植物),总体一期开通率在 12 个月时为 57%,在 18 个月时为 39%,这项工作仍在研究中。

在最大规模系列研究中,对于原位隐静脉旁

路移植物的长期效果，Shah 等指出其累积二次开通率在 1 年和 5 年时分别为 91％和 81％，其肢体挽救率分别为 97％和 95％。这些研究结果继续为目前腹股沟下结构重建术的标准。一项前瞻性、随机、多中心研究对比原位（图 102-3）和反向隐静脉移植，显示在总体开通率方面“无明显差异”。作者的结论认为外科医师应该均熟练这两种方法。作者正增加应用“双功超声静脉标测”以帮助在术前定位可接受的血管通道，这些静脉包括附属的同侧大隐静脉、对侧大隐静脉、小隐静脉及上肢静脉。试验报道应用“剪接”切除静脉段，一期开通率 1 年为 72％、4 年 45％。仔细的观察，包括在 1 个月、3 个月、6 个月、以后每 6 个月时，应用双功扫描探查静脉移植物，有助于检测移植物的严重病变，但也增加检查费用。

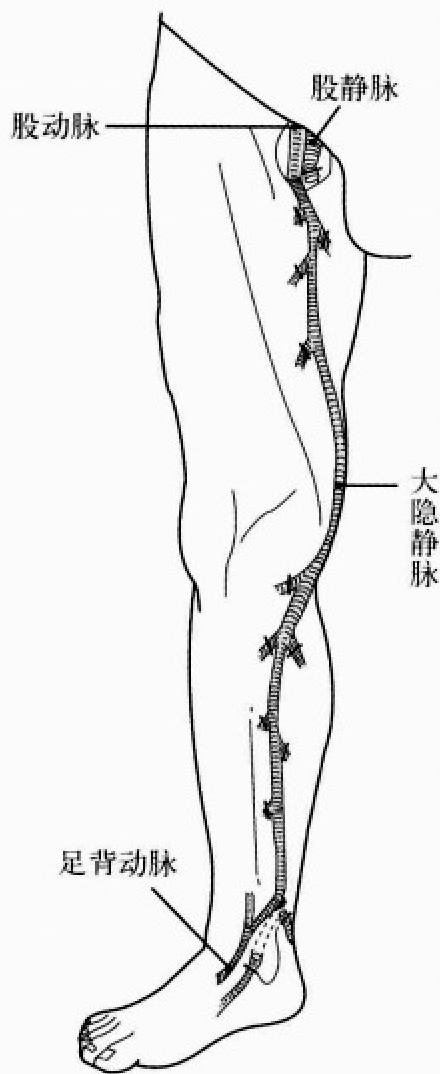


图 102-3　股总动脉原位移植至足背动脉

对腹股沟下旁路移植术后，有高危情况患者加用抗凝药物可能有利于保证移植物畅通。在佛罗里达大学的一项前瞻性随机研究中，Sarac 等研究证实，在围手术期应用肝素治疗会增加创口血肿发生率，但长期华法林抗凝可改善有移植物栓塞高危患者的开通率和肢体挽救率。一项荟萃分析证实了这一发现，并建议在腹股沟下旁路手术后应用血小板抑制药，以减少移植物闭塞的危险。

一些研究者建议在股动脉、腘动脉甚至胫腓干血管应用球囊血管成形术。需要进行随机对照试验以决定这些方法的有效性。正在对有股动脉和腘动脉疾病的患者中应用血管内技术如支架置入术或经皮股腘移植物植入术进行评价。

三、上肢和下肢静脉血栓形成

（一）上肢静脉血栓形成

上肢的深静脉血栓形成（DVT）过去被认为是罕见的事件并且预后相对较好，但美国和其他国家提供的信息对这些假设提出质疑。Prandoni 等的报道研究了 58 例怀疑上肢 DVT 的患者。在这 58 例患者中，27 例（47％）有血栓形成。中心静脉导管置入、“易栓状态”、既往下肢血栓形成病史，均与上肢血栓的发生有关。在 22 例进行肺灌注扫描或肺血管造影的患者中，8 例（36％）发现有“高度可能”肺栓塞。在健康年轻人重复运动或锻炼特别是引起肢体肿胀时常出现锁骨下动脉原发或继发血栓形成（Paget- Schroetter 综合征）。因此，现在似乎是普遍的共识是利用溶栓作为第一步，随后进行外科减压术。

静脉坏疽是上肢静脉血栓形成的一种罕见而具有破坏性的并发症，许多患该疾病的患者需要截肢治疗，且死亡率达 33％。一项报道讨论了导管介导溶栓治疗应用于股青肿。虽然在此方面没有最佳治疗的一致意见，一些方法在受损血管溶通方面取得成功。对于应用抗凝药物有禁忌或不成功的患者重点关注。Spence 及其同事的研究显示上腔静脉滤器可以较顺利的成功放置，在入选他们系列研究中的 41 例患者中，应用 4 种不同类型的滤器，均未见并发症，也没有肺栓塞或上腔静脉综合征的临床表现。

（二）下肢静脉血栓形成

下肢 DVT 是一种隐匿的疾病，也是住院患者的潜在致死原因。据估计在美国每年大约有 60 万例静脉血栓栓塞。在许多文章中详细提到了其危险因素，包括年龄超过 40 岁、既往 DVT

史、全身麻醉、手术、妊娠、恶性肿瘤、高凝状态和创伤。丹麦进行了一项重要的全国性 DVT 患者研究，以调查原发性静脉血栓形成与此后诊断肿瘤的潜在相关性。尽管他们发现了预期的与胰腺、卵巢、肝和脑肿瘤的"强相关性"，但认为关于隐匿的恶性肿瘤与孤立 DVT 发作之间关系的"积极研究"成本-效益比低，因而未开展该研究。高凝状态(图 102-4)在最近几年重新受到重视。随着因子Ⅴ Leiden 的发现，为凝血异常增加了一个相对较新的补充，该因子在约 1/5 静脉血栓形成患者中被检出。Simioni 等研究了 251 例因子Ⅴ Leiden，这些患者曾有症状性 DVT 发作且经静脉造影诊断，他们发现在 41 例患者(16.3%)中存在变异，与 18%无变异的患者相比，随访 8 年内这些患者中大约 40%再次形成静脉血栓。De Stefano 等进行了 624 例曾有 DVT 发作患者的回顾性队列研究。他们研究包括：因子Ⅴ Leiden 杂合子携带的患者，因子Ⅴ Leiden 和凝血酶原均突变的杂合患者及均无突变的患者。与既往研究对比，发现在因子Ⅴ Leiden 突变和无突变的患者中复发 DVT 的危险均相似。然而因子Ⅴ Leiden 和凝血酶原均突变的患者，在初次发作 DVT 后复发的危险性增加，并建议接受终生抗凝治疗。

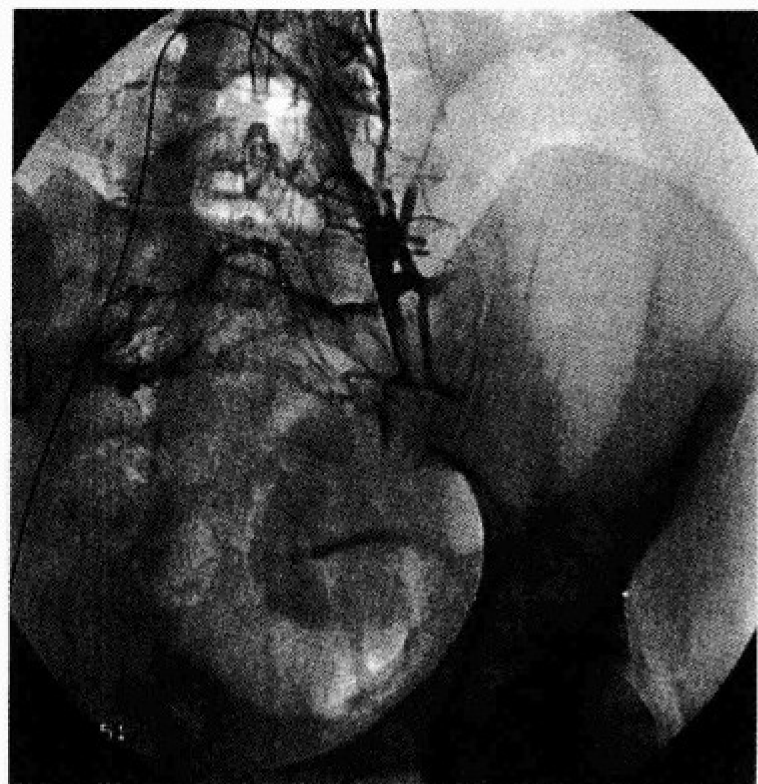


图 102-4　一例有下肢肿胀、高凝状态及左髂静脉闭塞的 31 岁女性患者的髂静脉造影

DVT 可发生于各种患者，据报道 58%为创伤患者、11%为进行下肢截肢患者和 33%为住在重症监护室患者。DVT 患者接受持续静脉输注肝素和皮下注射肝素均有效。过去 10 年中下肢大静脉 DVT 的治疗方法发生了巨大的变化：5d 疗程的肝素治疗效果与 10d 疗程相似；6 个月口服抗凝药物治疗比相同剂量 6 周疗程的复发率低；低分子量肝素对近端 DVT 患者在家中的治疗有效。低分子量肝素也可减少急性疾病患者的静脉血栓栓塞危险。依诺肝素与可密定(Coumadin)相比，患者复发症状性静脉血栓栓塞和出血的比率较低。

近年来，DVT 患者的溶栓治疗较为积极。原因在于该治疗可以溶解血栓，恢复下肢常态，减少长期 DVT 后遗症的发生。高达 1/3 既往有 DVT 的患者可以发生静脉炎后综合征如水肿、色素沉着和溃疡(图 102-5)。应该权衡溶栓治疗的危险性和静脉炎后综合征的长期危险性。Meweissen 等组织了静脉血栓形成的登记，并从 63 个中心收集了资料。对 287 例患者的 303 例肢体注射 312 次尿激酶，发现在 96 次注射(31%)后血栓完全溶解，54 例患者(19%)发生"严重"出血并发症，多为穿刺部位出血。其中 6 例患者(11%)发展为肺栓塞并有 2 例死亡，其中 1 例死于颅内出血，另一例死于肺栓塞。尽管作者当时的结论认为导管直接治疗是"安全有效"的，但目前对这一问题的看法还没有达成一致。

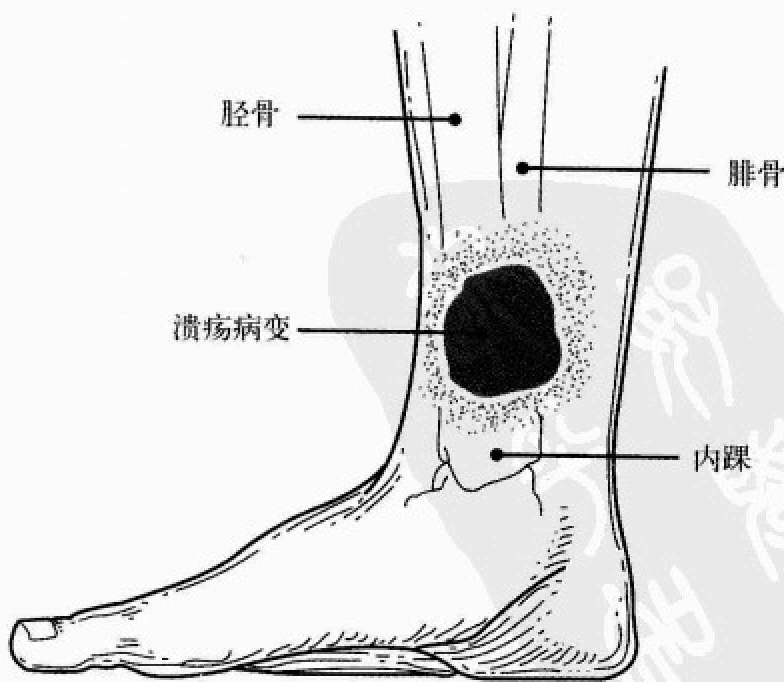


图 102-5　深静脉血栓形成后内踝静脉淤滞性溃疡

DVT 可以表现为小静脉和肢体浅表静脉血栓形成或静脉近似完全闭塞。过去认为腓肠静脉和肢体浅表静脉 DVT 属良性病变，但近期的资料提示这可能是错误的假设。10 年前进行的一项研究显示 75 例下肢小静脉血栓患者中 24 例(32%)累及腘静脉或更大的下肢静脉。大量报道指出，浅表血栓性静脉炎患者合并高凝状态发生率高，常累及股总静脉，以及肺栓塞发生率出人意料的高。这些研究提示腓肠静脉血栓和浅表血栓并不都是良性状态。下肢有进展性斑块的患者可能发展为股青肿或急性髂股静脉血栓形成，会潜在的引起静脉坏疽。外科文献中已取得新的一致意见，在此情况下应进行静脉血栓切除术，但仍有支持溶栓治疗和非手术治疗者。

肝素和华法林是大多数 DVT 患者的最佳治疗药物，但在一些患者中却禁用。这些情况包括近期有创伤、活动性出血或溶血的患者，肝素治疗出现并发症的患者，以及上腔静脉血栓形成或髂股静脉血栓形成患者。这些患者的治疗选择通常为放置腔静脉滤器。Greenfield 和 Proctor 回顾了 20 年来的经验，指出腔静脉开通率为 96%，栓塞复发率为 4%。没有操作相关的死亡率，手术并发症极低。Decousus 等随机入选了 400 例有肺栓塞危险的近端 DVT 患者，200 例置入腔静脉滤器，200 例未置入；另一方面该试验对应用低分子量肝素或普通肝素进行评价。接受腔静脉滤器的患者在 12d 内发生肺栓塞的危险性较低(1.1%，而未置入滤器者为 4.8%)，但置入滤器者复发 DVT 的发生率增加，在死亡率或其他终点方面两者没有明显差异。应用低分子量肝素的患者在 12d 内发生有症状或无症状的肺栓塞或静脉血栓再形成的发生率较低，但结果未达到统计学差异。在随后的评论中，Haire 指出只有"设计良好的对比性试验"可以提供必要的信息，以建立正确应用腔静脉滤器的临床判断。

四、结　论

在过去 10 年中，随着腔内技术和技巧的进步，血管疾病的治疗正在发生明显的变化。对于所有的动脉节段，外科治疗仍然是金标准，而腔内治疗必须与之对比。腔内血管成形术和支架置入术已在主动脉弓分支血管和髂动脉及肾动脉的治疗中显示了极好的作用(见第 103 章)。在颈动脉、股动脉和胫动脉的治疗中的有效性和作用仍有待确定。

参考文献(略)

见本书所附光盘



第 103 章　微创治疗周围血管疾病的新进展

Suhail Allaqaband/Tanvir K. Bajwa

（孙静平　译）

一、主动脉弓血管闭塞症 / 2254
（一）锁骨下动脉支架 / 2254
（二）椎基底动脉血管成形术/支架 / 2255
二、腹主动脉与髂动脉分叉处的闭塞症 / 2256
三、髂动脉闭塞症 / 2256
四、股浅动脉闭塞症 / 2257
五、腘以下动脉闭塞症 / 2259
六、治疗急性肢体缺血的血管腔内治疗 / 2261
七、肾动脉闭塞症 / 2262
八、内脏动脉闭塞症 / 2263
九、腹主动脉瘤和髂动脉瘤疾病 / 2264
（一）腹主动脉瘤 / 2264
（二）髂动脉瘤疾病 / 2265
十、结论 / 2266

在过去的 25 年，为周围血管疾病（peripheral vascular disease，PVD）血管内治疗的重大进展，让医师和他们的病人有机会用微创技术替代有显著发病率和死亡率的重大外科手术。本章回顾微创疗法治疗周围血管的闭塞症和动脉瘤疾病的进展和探讨该技术的优越性和局限性。

Fogarty 等于 1963 年，初次报道了用球囊导管为周围血管疾病做血管内治疗。次年，Dotter and Judkins 介绍用采用同轴扩张导管的概念；其后，Gruntzig's 的开创性工作，导致经皮穿刺球囊成形术（PTBA）的发展。

此后，球囊与导引导丝科技的戏剧性的进步，使得征服疑难损伤病变和慢性阻塞性病变成为可能。设计更好的支架，明显地改善血管内干预治疗的当前和长远的结果，提供一个具吸引力、可靠的替代血管外科的技术；现在，血管内支架已是周围血管病的标准治疗。研究用药物涂层冠状动脉及周围动脉支架，更为血管内介入治疗提供了广阔的前景。支架置入技术的改进，使现在的微创治疗可用于主动脉瘤疾病以及其他主要血管领域。药理制剂和导管基础的血栓切除术设计的改善，使血管内介入治疗可作为因血栓病导致的急性肢体缺血病人的一线治疗。

一、主动脉弓血管闭塞症

（一）锁骨下动脉支架

虽然锁骨下动脉闭塞症常常是无症状的，一当有症状，患者常表现为锁骨下动脉窃血综合征，上肢功能活动受限，或者在一个有内乳动脉旁路移植的病人，发生锁骨冠脉窃血综合征。外科治疗锁骨下动脉狭窄（Subclavian arery Stenosis，SAS）是有效的，然而因并发症导致的死亡率约为 2%，卒中率约为 3%。

虽然初步报道用导致经皮穿刺球囊成形术的结果显示再狭窄率高，但关于锁骨下动脉支架手术的报告显示，成功率高（92%～100%），并有良好的长期通畅率（90%～100%）。

数据的最大来源是多中心登记处的报告，评估锁骨下动脉支架在 258 名患者进行干预的结果，这些患者需要干预的主要适应证是手臂功能活动受限（43%），锁骨下动脉窃血综合征（25%），和从内乳动脉流入冠状动脉的流量减少（24%），

86%的病变与左锁骨下动脉有关。总体看，手术成功率为 98.5%，主要并发症发生率为 1%。在平均随访(19±15)个月后，初次开通率为 89%，再次开通率为 98.5%。这些结果表明，在有锁骨下动脉狭窄需要血管重建的病人，在初次治疗时，就应考虑到应用锁骨下动脉支架（图 103-1）。

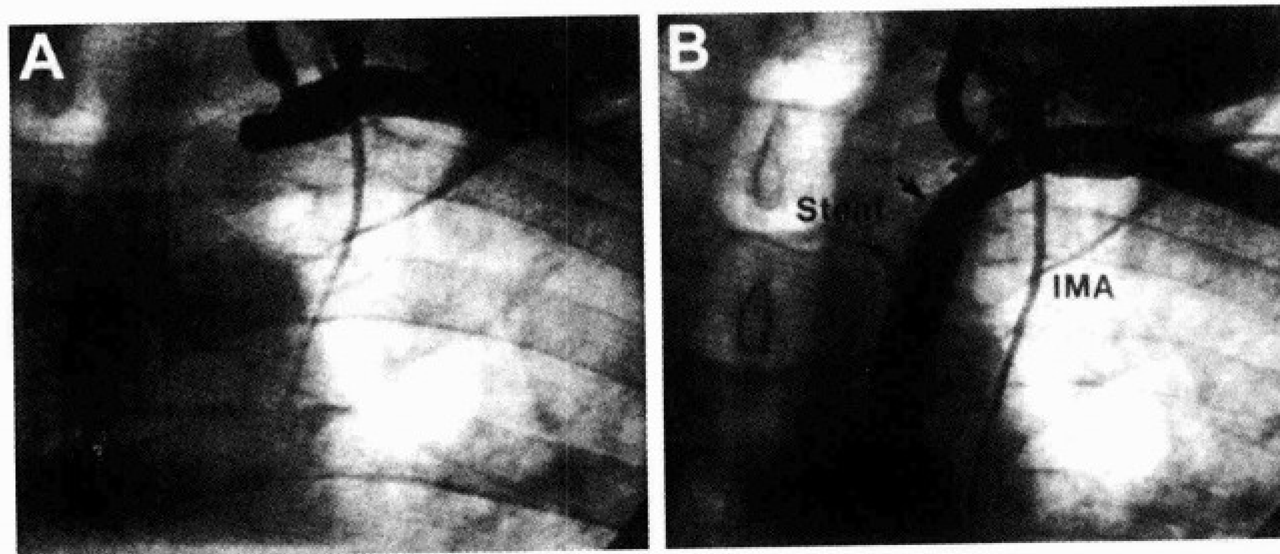


图 103-1　52 岁男性左臂功能活动受限的造影显示

A：锁骨下动脉闭塞；B：经皮穿刺球囊成形术及支架后锁骨下动脉广泛开放

(二)椎基底动脉血管成形术/支架

椎基底动脉闭塞症患者的风险（VBA）是后部的循环缺血，卒中的风险较正常人高 8 倍。外科手术的选择是椎基底动脉内膜切除术、静脉血管斑块血管成形术、或在锁骨下动脉或颈动脉的椎动脉的再植入。Berguer 报道一系列手术治疗 290 例的结果，没有死亡的病例，但是术后的并发症的发生率较高，包括 Horner 综合征(15%)，喉返神经麻痹(2%)，淋巴囊肿(4%)，即刻血栓(1%)。

单独用经皮穿刺球囊成形术(PTBA)治疗椎基底动脉狭窄患者，有血管反弹和再狭窄导致不利的长期效果。报道显示，支架血管成形术是安全有效的，复发率低。Jenkins 等报道 32 例椎动脉支架(38 支动脉)手术成功率为 100%，平均随访 10.6 个月，无死亡。Malek 等也报道经皮穿刺球囊成形术的手术成功率高(95.2%)，随访期内无不良事件。

这些报道显示支架经皮血管成形术用于椎动脉狭窄的病人，可提供极好的即时和长远的疗效，发病率和死亡率很低(图 103-2)。

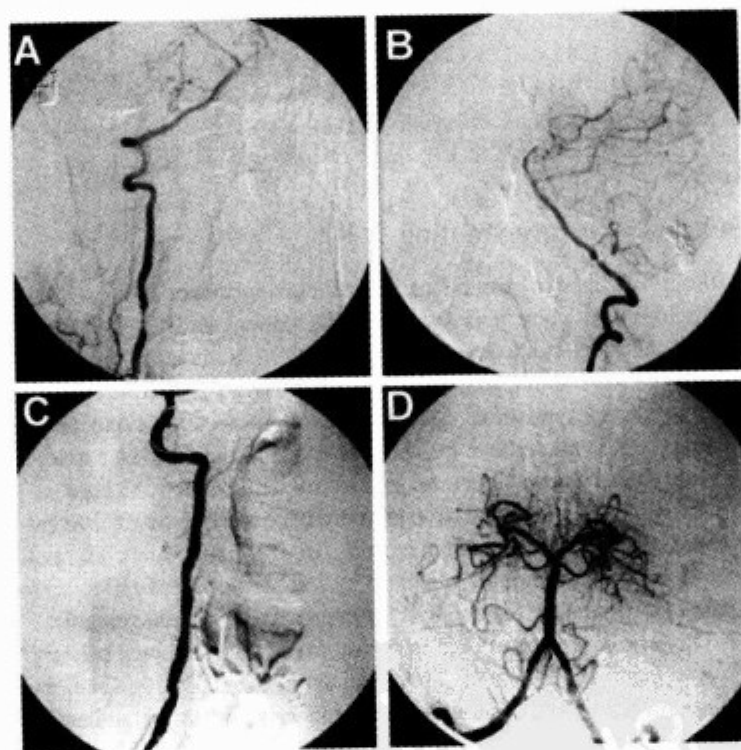


图 103-2　右椎动脉狭窄病人治疗前后的造影图像

一名 75 岁的女性患者，主诉“晕厥”为后循环缺血的表现。造影显示 A. 右椎动脉的颅外部分高度狭窄；B. 左侧椎动脉的颅内部分，在后下小脑动脉起源处的下方有高度狭窄；C. 经皮穿刺球囊成形术后的右椎动脉，可见球囊扩张冠状动脉的支架；D. 经皮穿刺球囊成形术和安放支架后的右椎动脉，在基底段及左椎动脉可见很好的流量

二、腹主动脉与髂动脉分叉处的闭塞症

主动脉远端分叉处和髂动脉近端动脉硬化闭塞症的病人，因跛行及肢体严重的缺血或者无力，而使生活方式受限。传统上，腹主动脉与髂动脉分叉疾病的治疗是旁路移植，其长期结果非常好，但围手术期死亡率高达2%～4%、早期主要并发症率（包括性功能障碍、输尿管损伤、肠缺血、脊髓损伤）为5%～13%。髂总动脉口的穿刺球囊成形术，有时造成斑块经主动脉分叉转向对侧髂动脉而引起狭窄。

为了避免上述并发症，开发了对吻球囊技术（即在双髂动脉的起源处，横跨分叉放两个球囊，并同时充气）。这种技术具有良好的技术和临床成功率，包括降低死亡率；但是明显残余狭窄的发病率、夹层、血栓和（或）远端栓塞可高达9%。可用对吻支架技术减少这些并发症（即在主髂动脉分叉处同步放置支架）。术后立即及长期的效果均良好（图103-3）。笔者的手术成功率已达到100%，在随訪18个月中的初次开通率为92%，再次开通率为100%。虽然急性并发症（远端栓塞）发生率为4%，病人无血管并发症、心肌梗死、或围手术期死亡。

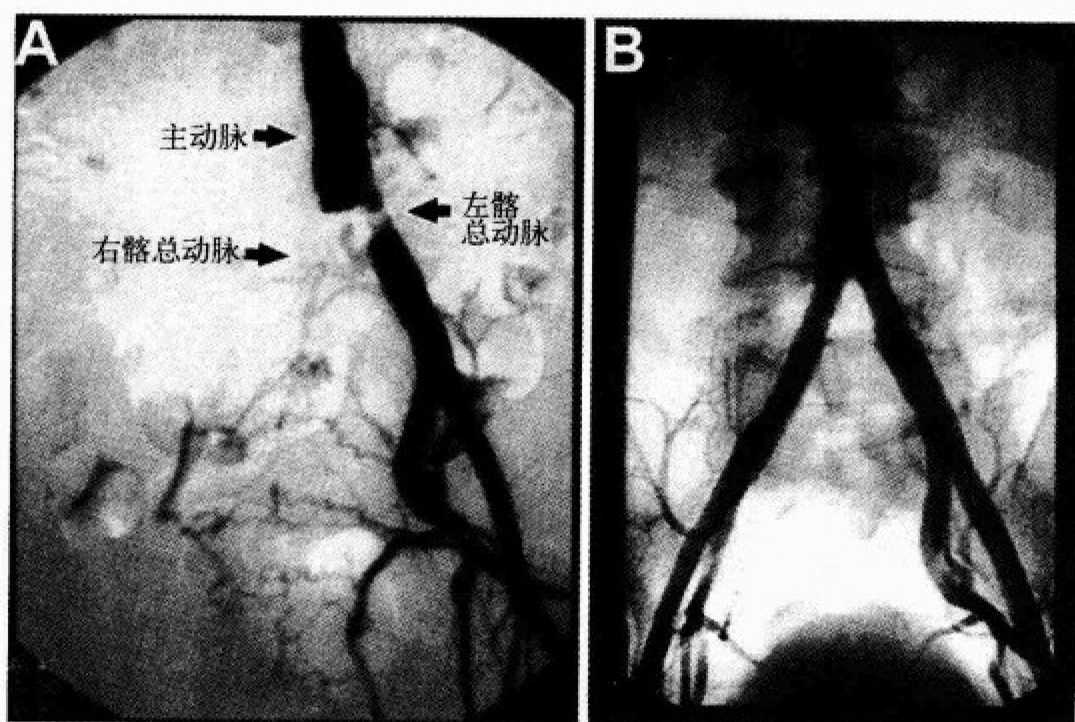


图103-3　右髂总动脉闭塞并伴有左髋动脉狭窄病人治疗前后的造影图像

一名62岁，男性患者，有严重的双侧跛行和右腿不愈合的溃疡。造影显示：A. 右髂总动脉闭塞并有高度左髂动脉狭窄；B. 在置放对吻支架后，双侧髂总动脉开放

三、髂动脉闭塞症

髂动脉是最适合做介入治疗的动脉，因为它们是比较大的血管，容易进入。预期可提高即时技术的成功率和很好的术后长期开放率。另一个非常适合的治疗方法是腹主-股深动脉转流术治疗动脉硬化闭塞症。传统的外科治疗髂动脉阻塞疾病的死亡率最高可达5%，早日移植失败率达5.7%，2年后的通畅率达到92.8%。

经皮穿刺球囊成形术的适应证如下：

- 局部病灶（<3cm）
- 狭窄（对闭塞）
- 跛行（对严重肢体缺血）
- 非钙化性病灶
- 无糖尿病
- 糖尿病
- 远端血管良好

在具备这些条件的病人初步的技术成功率可>90%，5年通畅率约为80%。那些有较长动脉钙化病变或闭塞的病人，成功率可能会降低，这种

情况下，应用血管内支架有很好的效果。几项研究调查了用血管内支架治疗髂动脉闭塞性疾病的作用。一个整合分析（14 个研究，包括＞2 000例患者）经皮穿刺球囊成形术与经皮穿刺球囊成形术加支架对比，Bosch and Hunink 结论认为经皮穿刺球囊成形术加支架与单独经皮穿刺球囊成形术相比，可使长期衰竭的风险降低 39%（表 103-1）。

表 103-1　在髂动脉阻塞疾病用经皮穿刺球囊成形术加支架与单独经皮穿刺球囊成形术的比较：整合分析 14 个研究的结果

	单独经皮穿刺球囊成形术		经皮穿刺球囊成形术加支架	
	狭窄	闭塞	狭窄	闭塞
技术即时成功率(%)	96	80	100	80
初次开通率(%)	65	54	77	61
再次开通率(%)	80		80	
主要并发症(%)	4.5		5.2	

当然，也可能有比较各种设计支架的结果。Vorwerk 等利用自膨式壁支架治疗 109 例髂动脉狭窄，并曾单独用经皮穿刺球囊成形术失败者，初次通畅率为 82%，4 年后的通畅率为 91%。在一项多中心研究（486 例）中，用 Palmaz-Schatz 球囊自膨式壁支架，技术成功率为 99%，2 年的临床通畅率为 84%。目前的数据显示，在髂动脉干预治疗中，支架类型的选择对技术方面的成功率和后续效果没有很重要的差异。因此，选择可以基于病变的位置、程度和性质等因素，以及自己的经验和熟悉的支架而定。

Scheinert 等评价用准分子激光辅助支架后的作用。此技术用于 212 例有慢性髂动脉闭塞的病人。这些作者报道技术成功率为 90%，并发症发生率 1.4%（动脉破裂或栓塞），1 年的通畅率达到 91%，2 年为 84%和 4 年为 76%。

髂动脉经皮穿刺球囊成形术或加支架也可作为辅助周围血管外科的治疗。例如，外科对股-髂动脉疾病做血管重建手术期间，它可能有助于促进渠道下游的通畅。在高危病人因伴随冠心病，与高风险的血管外科相比，它可以提供微创的手术。因此，目前已得到的初步数据，支持髂动脉经皮穿刺球囊成形术或加支架为治疗髂动脉闭塞症病人的选择，因为它是微创技术，成功率和长期通畅率良好（图 103-4）。

四、股浅动脉闭塞症

股浅动脉的闭塞性动脉硬化症比髂动脉多 2～5 倍。病人的临床表现不同，从跛行到休息痛和腿部缺血。另外，急性缺血的发作也比髂动脉疾病的病人频繁。而且，髂动脉疾病治疗的选择是明确的，对股浅动脉疾病治疗的选择得不到有力证据的支持或反对介入（即，经皮穿刺球囊成形术，斑块旋切术、激光、支架，或是上述方法的结合）或周围血管旁路移植手术。尽管在如何治疗病人跛行的意见不一致，但当搏动血流必须恢复以防止有休息时腿部疼痛和肢体缺血的病人失去肢体，某种形式的干预势在必行。

尽管企图比较血管成形术和为股浅动脉疾病的周围血管旁路移植手术的疗效，仍然存在争议。Hunink 等汇编分析了有益文献的结果，以帮助确定为病人选择获益最多疗法。尽管研究有局限性，他们认为成功取决于病变类型（即，狭窄与闭塞）和病人的远端血管是否良好。远端血管良好者，在 5 年左右，狭窄血管的通畅率为 56%～63%，若治疗血管闭塞或远端血管条件差，治疗血管的通畅率下降到 35%～48%。若同时有治疗血管闭塞和远端血管条件差，治疗血管的通畅率仅有 19%～22%。

技术和气球导管及导丝设计的改进，特别是亲水性安全导丝（Terumo wire）的应用，使治疗狭窄病变手术的成功率已提高到 95%～100%，闭塞病变到 70%～80%。因此，即使长期通畅率远远低于髂动脉，经皮穿刺球囊成形术用于治疗股浅动脉疾病日益增多。

Pekka 等在用经皮穿刺球囊成形术治疗 106 例

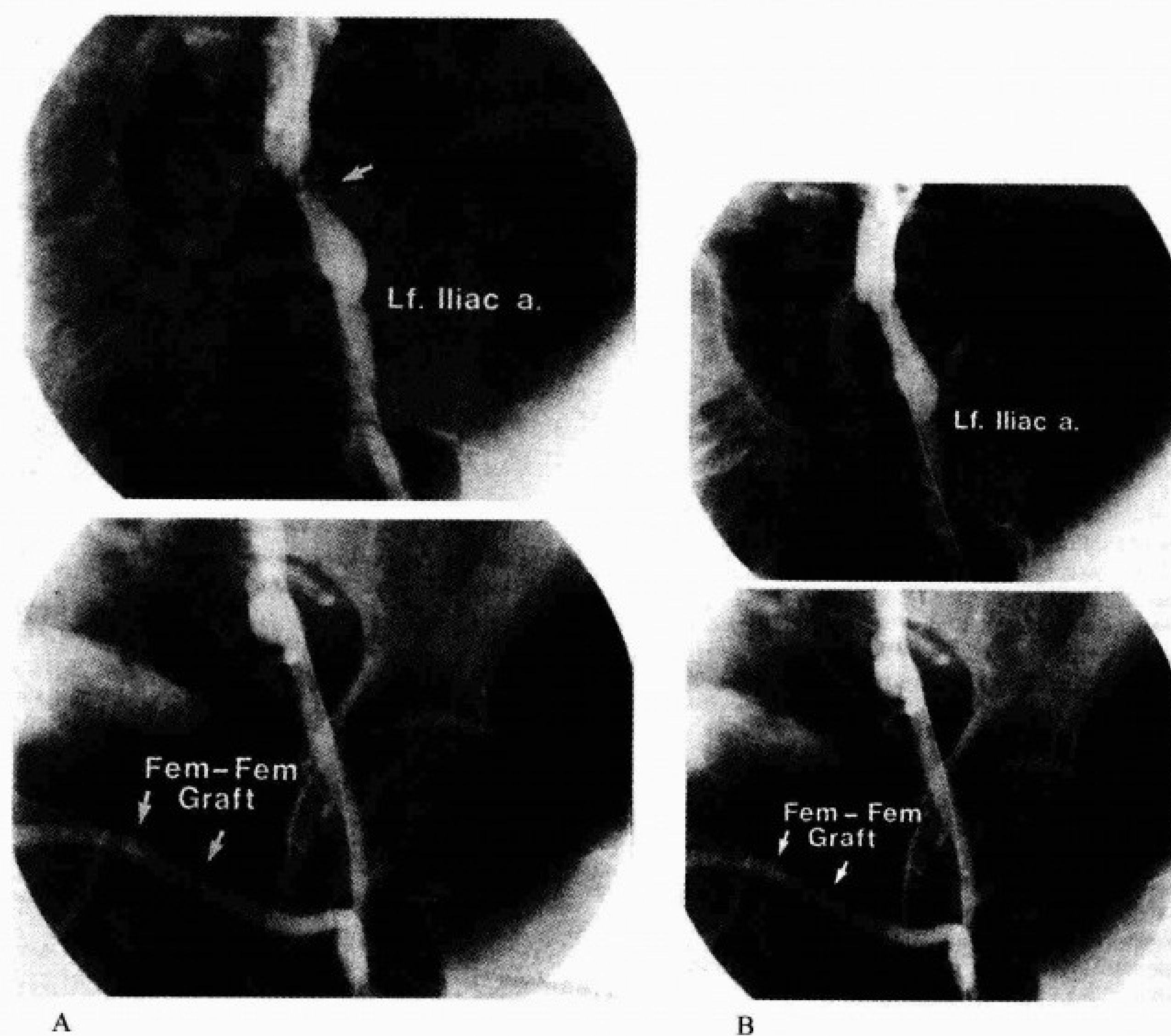


图 103-4　左髂动脉高度狭窄病人术前术后造影图像

重症冠心病患者有不愈合的溃疡和右腿的休息痛。病人做了股-股旁路移植术。但移植手术后立即仍流通缓慢。造影发现：A. 左髂动脉高度狭窄与股-股移植的动脉通畅；B. 病人的左髂总动脉支架成功

有跛行病人的前瞻性研究中，狭窄病变的初次成功率达到了 99%，为那些闭塞病变达到 80%；但是，长期通畅率，在 1 年时仅为 47% 和 3 年为 43%。其他报道的初次成功率较低（即 88% 和 90%）。看来，这个差异与不同人群、病变特征及操作者的经验和技能水平有关。鉴于有此挑战，为股浅动脉的闭塞性病变并不推荐用经皮穿刺球囊成形术治疗，除非跛行限制病人的生活方式或病人已进展到严重肢体缺血。

文献复习显示，用经皮穿刺球囊成形术治疗股浅动脉病变中，以下的病情可影响治疗，而不能达到通畅的程度：

- 阻塞（特别＞10cm）
- 血管钙化
- 多节段性病变
- 休息时疼痛（对跛行）
- 远端血管不良

虽然，治疗髂动脉疾病的血管内支架是可以期待产生优良长期通畅率，为股浅动脉病的长远利益，虽然已有很多研究，仍不明。要在少数患者中比较不同类型支架的利弊，和在不同的研究间比较是不可能的。

因为由挤压伤引起的支架变形率高，长期通畅率很低，在股浅动脉已不再推荐使用球囊扩张支架。目前，只有自我扩张支架用于治疗股浅动脉闭塞症，但也要特别谨慎，因为并非所有的自我扩张支架都一样好。Sapoval 等报道在股浅动脉病变，使用壁支架效果欠佳。

镍钛合金自膨胀支架的结果更令人鼓舞。Henry 等报道 328 支股动脉病变（狭窄 225 支、闭

塞 103 支)和 105 支腘动脉病变(狭窄 67 支、阻塞 38 支)的结果,治疗病变的初次技术成功率为 99%以上。再狭窄率分别为 16.5%在股骨水平和 14.4%在腘窝水平。在股动脉,4 年的初次通畅率为 79.2%,再次通畅率为 91.3%。在腘窝水平初次通畅率为 84.7%,再次通畅率为 94.9%。尽管在股浅动脉置入镍钛合金支架有好的结果,仍缺乏调查数据,而不能推荐作为常规应用。

多数人的意见认为此技术应作为备用,如经皮穿刺球囊成形术效果不好和避免腘动脉的支架病变,除非为了营救肢体的必要。关于在股浅动脉闭塞症如何更好地应用支架及其长远利益,无大规模的前瞻性研究,不能确切的答复。

笔者的建议是基于用裸支架的研究结果,可一旦应用药物涂层支架可能改变。Duda 等报道人类首次的试验,在 36 例浅表股动脉阻塞的病人,比较裸支架和自我扩张西罗莫司涂层镍钛诺支架(镍和钛的非磁性合金)的效益。开始这项双盲、随机前瞻性试验 6 个月后,在西罗莫司涂层镍钛诺支架再狭窄率是 0%,在裸支架组为 23.5%($P=0.10$)。如果这些结果可以在大型试验中复制,微创疗法可能成为股浅动脉病人的首选治疗(图 103-5)。

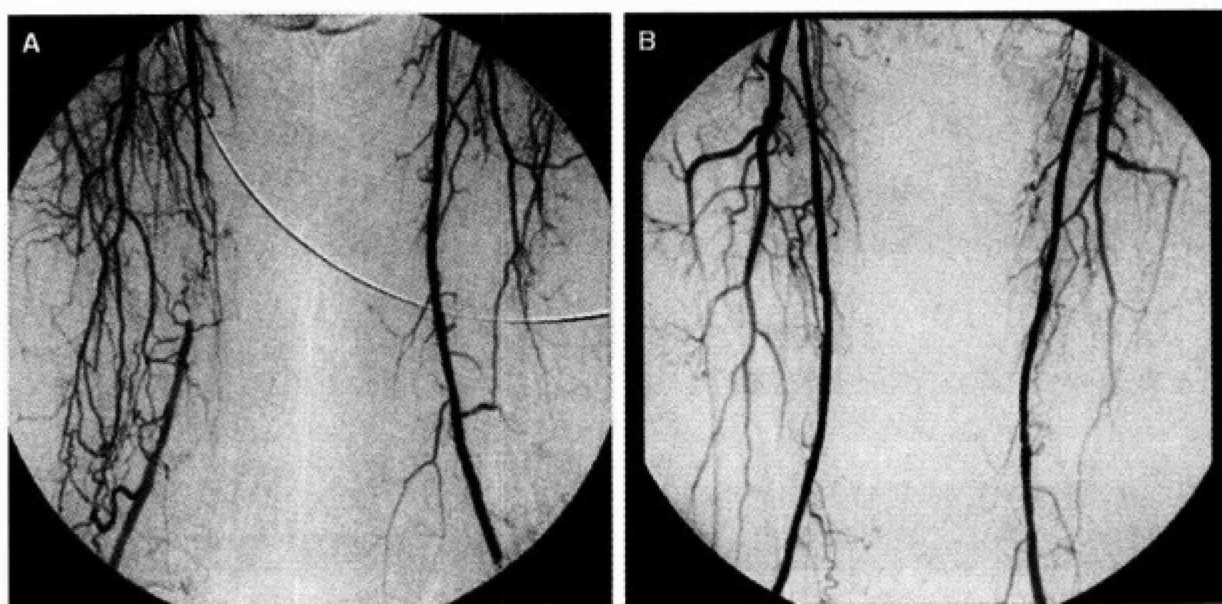


图 103-5　右股浅动脉闭塞病人治疗前后的造影图像

65 岁,女性患者,尽管已用西洛他唑和锻炼,仍因右腿跛行使生活方式受限。造影显示:A. 右股浅动脉(SFA)闭塞;B. 用经皮自我扩张镍钛合金支架成功后,股浅动脉开放

五、腘以下动脉闭塞症

腘以下动脉及其他周围动脉病变有三个主要的不同:

- 当髂动脉或股浅动脉(SFA)严重狭窄或阻塞,其结果可能是限制生活方式的跛行或肢体缺血,而在孤立的膝下疾病,只要有一支开放的腘以下动脉,就能保持血流及防止肢体缺血,即使另一支腘以下动脉有病。
- 孤立的膝下疾病,踝-臂指数(ABIs)可正常或略低于正常;因此,即使单个血管闭塞,为了评估症状或确定病情,这个指数都不可靠。
- 腘以下动脉闭塞,据报告血管成形术后的再狭窄率高达 40%~60%,主要在相关的弥漫疾病和小内径的血管,并往往有长的钙化病变。

在跛行患者的腘以下动脉疾病动脉重建的立即和长远的效果比在那些严重肢体缺血(critical limb ischemia,CLI)患者的效果好。但是,为了达到胫动脉远端的血运重建,胫动脉旁路移植手术,已传统地保留为了那些严重肢体缺血者。虽然数据并不令人鼓舞,Veith 和他的同事采用创新技术改善的结果,大幅度降低与疾病相关的截肢(49%~14%)。但是,他们的远端旁路移植术的 30d 的死亡率为 4%,和 90d 的嫁接失败率近 5%。这些结果导致胫动脉旁路移植手术成为标准治疗,解决成功的定义为休息痛症状的改善。同样,当移植血管通畅恶化造成小血管的远端吻合血流不良,当远端动脉有弥漫性闭塞,或者移植

已经过了联合处，用经皮介入治疗是可供选择的办法。

新的 low-profile 球囊及新一代的导丝，大大提高腘以下血管成形术治疗阻塞、狭窄病变的成功率。关于小腿动脉闭塞性病变的几个为了挽救肢体的血管成形术的报告，最大的是 Dorros 等的研究，小腿动脉闭塞性病变，在技术上成功率为92％。休息疼痛或下肢血流量改善为 95％，临床5 年随访后，成功地再血管化，而使严重肢体缺血病人的肢体得以挽救的比率达到 91％。

在 97 例因跛行和（或）肢体缺血使生活方式受限的患者的研究中，成功率高达 95％，包括86％的挽救肢体成功率。这些报告显示，在腘以下动脉疾病导致肢体缺血的病人，应认真考虑血管内技术替代手术治疗（图 103-6、103-7）。

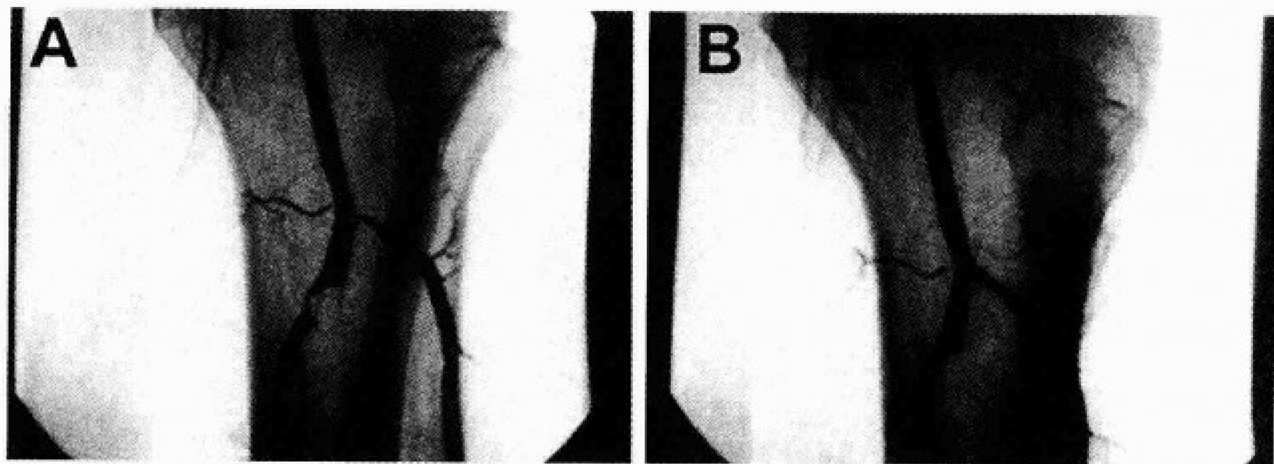


图 103-6　严重左下肢肢体缺血的病人

造影显示：A. 高度的胫动脉和胫腓主干狭窄；B. 成功运用血管内球囊对吻技术后

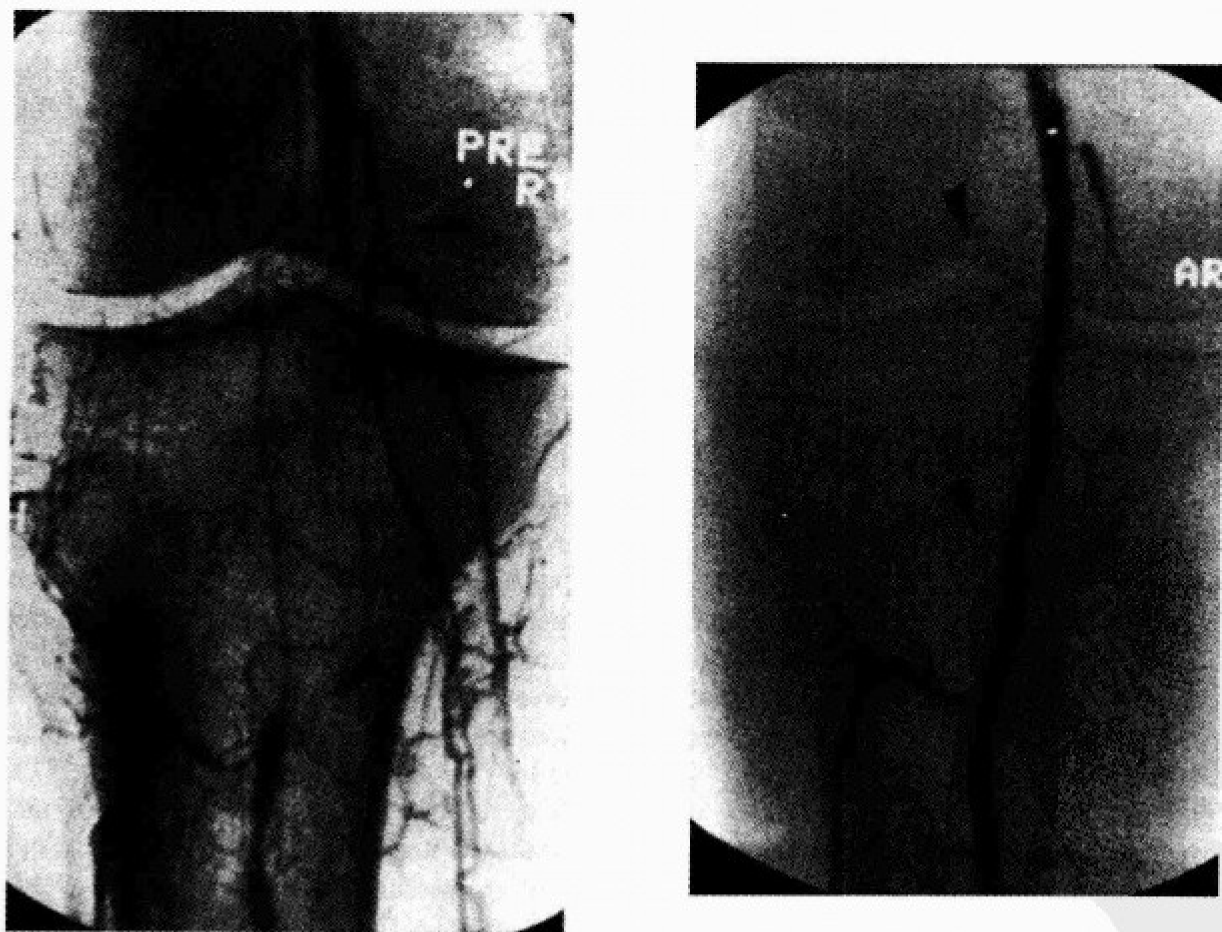


图 103-7　严重肢体缺血并发不愈合性溃疡的病人

造影显示：右腘动脉完全闭塞（左图）；成功运用血管内成形术后开通的腘动脉（右图）

六、治疗急性肢体缺血的血管腔内治疗

急性肢体缺血为突然出现的肢体血流量减少，威胁其生存。急性肢体缺血常见的病因主要涉及动脉严重阻塞或旁路移植的血管有栓子（常源自心脏）或发生原位血栓。为了治疗急性肢体缺血的主要目的是迅速恢复缺血区的血流量，防止不可逆转的变化。虽然外科手术曾经是恢复肢体灌注的标准治疗策略，导管直接溶栓（CDT）已被证明是有益于凝块的迅速溶解，并揭示狭窄的基本情况，帮助确定最佳的治疗策略（手术或血管成形术）。

研究显示，在治疗威胁肢体的缺血中，使用直接溶栓导致长期的临床结果等同于血管外科治疗。对下肢缺血的随机手术与溶栓治疗对比试验（STILE）报告，死亡率、截肢或主要的发病率在手术治疗组和溶栓治疗（尿激酶或 rt-PA 的，重组人组织型纤溶酶原激活）组间无差别。保全肢体率也相似（手术组为 88.2%与溶栓组为 89.4%）。对自患者出现症状到治疗的时间进行了研究（<14d 或>14d），结果发现，那些<14d 的患者，如果用溶栓治疗比外科手术的死亡或截肢率较少（15.3%比 37.5%，$P=0.01$）。

溶栓或周围动脉手术的研究（TOPAS Ⅰ and TOPAS Ⅱ）发现，在尿激酶治疗和手术组之间的死亡率或截肢率没有差别。但在溶栓治疗组中，需要手术者减少。非随机试验表明，血管成形术随后用溶栓治疗，可使 50%以上的病人免除旁路移植手术。因此，除非危重病人，要求外科手术立即恢复缺血的动脉血流（患肢的感觉和运动功能损失），应该选择导管直接溶栓作为初步治疗。

选择导管直接溶栓的病人应尽快开始用阿司匹林和肝素，其次是血管造影术术后，放置多侧孔导管以备输液用。通过输液导管输注血栓溶解剂持续 12～24h，然后重复造影评价结果和找出潜在的病灶，然后用有或无支架的血管成形。

在美国，目前用的血栓溶解剂有链激酶、尿激酶、rt-PA、人组织型纤溶酶原激活物重组体（reteplase）和替奈普酶（tenecteplase）。尿激酶是治疗急性肢体缺血研究最多的一种药；然而，目前 rt-PA、人组织型纤溶酶原激活物重组体和替奈普酶已成功地用于治疗急性肢体缺血。

除了导管直接溶栓，经皮机械血栓切除术也用于治疗急性肢体缺血的病人。该装置的研制使新鲜血栓形成中断，并把新鲜血栓从血循环中排除，目前在美国只有 AngioJet 流变血栓系统（Possis Medical，Inc.，Minneapolis，MN）被批准使用于动脉循环。有几个研究显示，此装置可有效治疗急性肢体缺血，尽管人们普遍用来作为导管直接溶栓的辅助治疗，而非独立的治疗方法。经皮机械血栓切除术和导管直接溶栓一起使用可加速灌注并减少应用血栓溶解药的时间和用量，而达到成功地再灌注并降低并发症的发生率（图 103-8）。

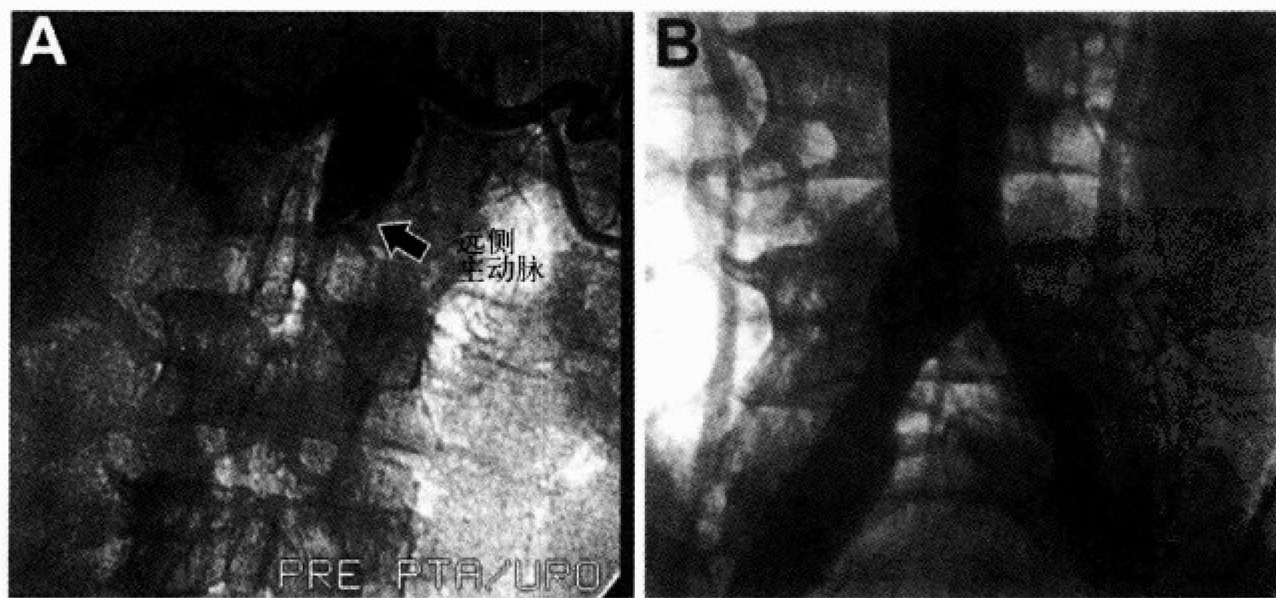


图 103-8 急性心梗经介入治疗后发生腹主动脉肾下段闭塞的病人治疗前后造影图像

一名 52 岁男性患者，急性心肌梗死用冠状动脉介入治疗后，发生急性肢体缺血。造影显示：A. 腹主动脉肾下段闭塞；B. 用尿激酶导管定向溶栓后又加主髂动脉支架，主动脉及双侧髂动脉开放

七、肾动脉闭塞症

肾动脉狭窄(renal artety stenosis,RAS)是继发性高血压最常见的原因。动脉硬化占肾动脉狭窄患者的90%,而肌纤维发育不良(纤维肌病)导致肾动脉狭窄的患者,大约为10%。动脉硬化性肾动脉狭窄的发病率随年龄增长而增加,在有其他血管闭塞症的病人中较为常见。196例患者因患有糖尿病和高血压做冠状动脉造影,肾血管造影显示:有18%的病人有>50%的肾动脉狭窄。

高血压患者如有下列任何条件常应怀疑是否有肾动脉狭窄:

· 多种药物难以控制的高血压
· 控制的血压突然恶化
· 尽管心室收缩功能正常,反复发生肺水肿
· 已用血管紧张素转换酶(ACE)抑制药,肾功能突然恶化

在大多数病人,动脉硬化性肾动脉狭窄是渐进性的,在相当多的病人,肾动脉狭窄导致肾萎缩。在经皮肾动脉血管成形术普及前,主动脉肾动脉旁路移植手术是治疗肾动脉狭窄的常用方法,但围手术期的死亡率为2%~6%,并有高的发病率。

1979年,Gruntzig首先报道肾动脉的经皮血管成形术。此后,经皮血管成形术程序的改良和简化,直到它已经几乎取代开放手术治疗肾动脉狭窄。

肾动脉狭窄的经皮血管成形术有两大目标:

· 控制血压
· 保存肾功能

由肌纤维发育不良所造成的肾动脉狭窄,经皮血管成形术的结果很好,成功率为82%~100%,再狭窄率约10%,在不能控制的高血压和肌纤维发育不良的病人,经皮血管成形术是可选择的治疗。相比之下,经皮血管成形术治疗动脉硬化的肾动脉狭窄,由于在病变开口的高反弹性致使治疗效果不佳。但是,应用用于其他大多数动脉的支架可改善经皮血管成形术后的即时和长期的通畅率.

虽然尚无从大型随机研究证实的报道,其他许多报道显示肾动脉支架高度有效(表103-2)。如表103-2所示肾动脉支架后,即时技术成功率是97%~100%,与操作技术相关的重大并发症有2%~3%,再狭窄率是5%~21%。

表103-2 肾动脉支架置入:最近的研究成果

研究/发表年	病人数(n)	动脉(支)	随访(月)	技术成功率(%)	高血压治愈或控制,好转(%)	肾功能好转或稳定(%)	再狭窄(%)	主要并发症(%)
Lederman, et al. 2001	300	363	16	100	70	73	21	2
Burket, et al. 2000	127	171	15±14	100	71	67	7.8	3
Rodriguez-Lopez, et al. 1999	108	125	36	97.6	79	100	5.5	3.2
Rocha-Singh, et al. 1999	150	180	13.1	97.3	91	92	12	1.3
Dorros, et al. 1998	163	202	48	99	49	71	NR	1.8
White, et al. 1997	100	133	8.7±5	99	76	22	18.8	2
总数	948	1 174	22.8	98.8	72.6	70.8	13.0	2.2

不同报告中,标准的变异使难以判断肾动脉支架治疗有高血压和肾功能病人的疗效。尽管如此,肾动脉支架可能使70%病人的血压得到更有效地控制。但是,治愈的高血压,在动脉硬化性肾动脉狭窄患者中<30%,肌纤维发育不良所造成的肾动脉狭窄患者中为>60%。肾动脉支架治疗使约70%肾动脉狭窄患者的肾功能好转或稳定。有证据表明,如果能在肾动脉狭窄的早期进行肾动脉支架治疗更为有效,即肾功能严重[血肌酐水平>354μmol/L(4.0mg/100ml)]或永久受损之前。

Dorros等从多中心肾动脉狭窄血管内支架

成形术研究中公布的数据是对 1 058 例(1 443 例肾动脉粥样硬化)的治疗结果;手术成功地改善了控制不佳的高血压,保存肾功能,或者改善心力衰竭。

在 4 年随访后,收缩压(168mmHg 降至 147mmHg)和舒张压(从 84mmHg 降到 78mmHg),以及血肌酐水平(从 150μmol/L 降至 115μmol/L)均有显著下降。此外,肾功能得到改善或稳定的病人有 70%,其中有 92%的病人为双侧肾动脉狭窄。

目前,对肾动脉狭窄的患者,为了维护肾功能,改善高血压的控制,一致的建议是用肾动脉血管重建术。没有资料明确建议为这种干预治疗的最佳时机,需要进一步的研究。但是,毫无疑问,由于肌纤维发育不良(纤维肌病)导致肾动脉狭窄的患者,应选择肾动脉血管重建术,由动脉硬化导致肾动脉狭窄的患者应选择肾动脉血管重建加支架术。

关于在血管重建/肾动脉支架术中远端硬化碎片栓塞的问题正在研究,以确定防止冠状动脉和颈动脉远端栓塞的预防装置是否对肾动脉同样有效。Henry 等报道了研究的结果,评价 28 例动脉粥样硬化性肾动脉狭窄的患者,接受血管成形术及支架时用暂时阻塞导引球囊的远端保护装置的可行性和安全性。可见在所有的病人,碎片可被吸出,经 6 个月随访,无一例发生肾功能恶化。在建议普遍应用该技术以前,这些有利的效果须经随机研究的证实(图 103-9)。

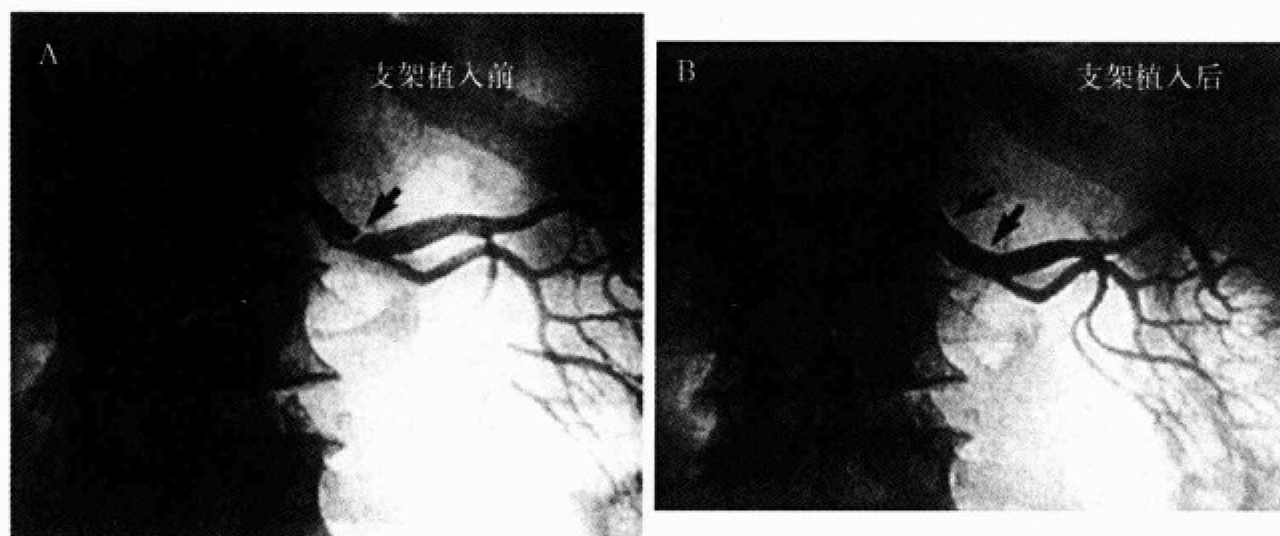


图 103-9 重症高血压肾动脉高度狭窄病人治疗前后造影图像

重症高血压控制不好的病人。造影显示:A. 供给单侧肾的肾动脉高度狭窄;B. 成功地进行肾动脉球囊扩张的支架

八、内脏动脉闭塞症

由内脏动脉狭窄或阻塞导致慢性肠缺血(即腹腔的,上或下肠系膜动脉)的病人,可反复发作腹痛(肠绞痛),可引起对进食的恐惧和导致显著的体重减轻。

有关主动脉内膜切除术及主动脉与肠系膜动脉的端-端旁路移植的外科血管成形术的手术死亡率(4%~16%)和复发率(长期通畅约 78%)高。尽管如此,迟至 1980 年才有第一次发表内脏血管成形术的报道,之前,手术是惟一有效的治疗。此后,已有许多这一治疗手段成功的报道。

如同其他大部分动脉成形术,内脏动脉成形术后,再狭窄率往往很高(24%)。一些肠系膜动脉和腹腔主干支架应用的系列报道已证实,内脏动脉血管内支架已成功地解决这个问题。

Sheeran 等报道了他们肠系膜动脉安置系列支架的结果,在 18 个月时,为缓解缺血的初步技术成功率达 92%,初次通畅率为 76%,再次通畅率为 83%。

Liermann and Strecke 报道,在 12 例接受腹腔动脉(3 例)和肠系膜动脉(9 例)支架的病人,技术成功率为 100%。平均随访 28 个月,所有病人的症状缓解。4 例病人重复球囊成形已成功治疗复发性症状。鉴于这些技术成功率高,临床效果好,在因内脏动脉狭窄导致慢性肠系膜缺血的

病人，应选择支架置入腹腔肠系膜动脉的方法。

九、腹主动脉瘤和髂动脉瘤疾病

(一)腹主动脉瘤

腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm，AAA)的定义为腹主动脉的局部扩大(通常涉及肾下的部分)至直径大于正常的50%或最大横向内径的3cm以上。未经处理腹主动脉瘤的主要并发症是导致死亡的破裂。动脉瘤的破裂直接与其大小有关。Mayo Clinic 以人群为基础的研究发现，腹主动脉瘤直径<4cm者，破裂的危险估计每年为0%，直径4.0～4.9cm每年上升1%，5.0～5.9cm每年上升11%，直径为>6cm每年为25%。

至少有100万美国人有临床确诊的腹主动脉瘤，但每年仅有7万～8万患者接受外科手术。这些病人中许多都超过70岁，有其他严重的同发病。因此，其手术风险增加，外科手术有禁忌。即使在风险低的病人，外科手术的死亡率高达5%。Mayo Clinic 以36岁人群为基础的研究发现，307例病人进行了开放手术，30d的死亡率为5%。加拿大多中心研究报道了类似的死亡率为5.4%。

1991年，Parodi 等描述了在一例肾下腹主动脉瘤的病人，首次成功置入一个腔内支架。从此，这一技术已赢得了病人和医师的广泛接受。放置一个腔内支架的基本原理是排除动脉压力的影响，避免造成进一步扩张和破裂(图103-10)。

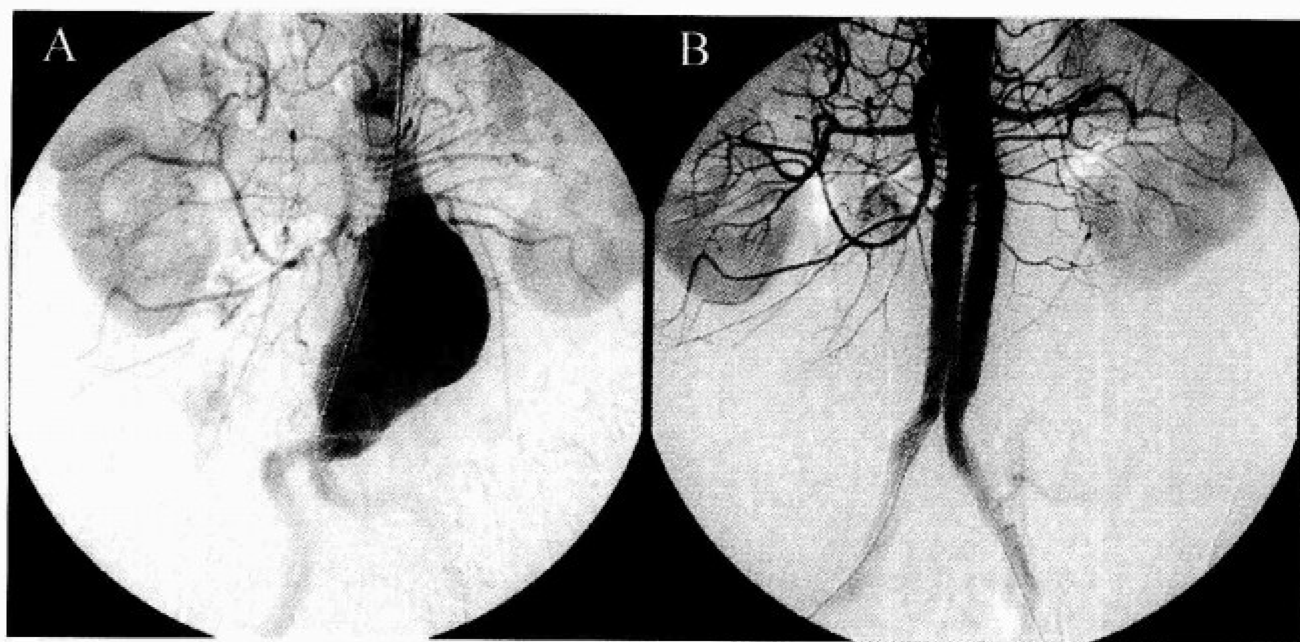


图103-10　冠心病心衰伴AAA病人治疗前后的造影图像

一位73岁男性有冠心病史、充血性心力衰竭[射血分数(EF)30%]的病人。造影显示：A. 8.5cm的肾下腹主动脉瘤；B. 用Aneurx支架腔内置入后，腹主动脉瘤(AAA)完全修复

美国FDA批准使用的3个装置是：Ancure内置物(Auidant，Indianapolis，IN)，AneuRx(Medtronic，Minneapolis，MN)，and Excluder(WL Gore and Associates，AZ)。AneuRx和Excluder是有标准组件的，分叉支架手术，而ancure是单体装置。

在美国，AneuRx已在临床用于1 192例病人，成功率在98%，在30d内，与支架手术有关的死亡率为1.9%；前30d内，需转用开放手术修复率为1.3%。在4年后，与动脉瘤相关的死亡率为2.5%(每年0.5%)，无事件的存活率为97.1%。

在欧洲，血管内支架置入后的结果相似。除了降低死亡率风险，并可降低住院天数，减少失血，功能恢复迅速。表103-3比较腹主动脉瘤患者，应用开放外科修复手术与接受腔内修复术的死亡率。

表 103-3　开放外科修复手术与接受腔内修复术的死亡率的比较

修复	研究者	病人数(n)	随访(年)	30d 死亡率(%)	腹主动脉瘤相关的总死亡率(%)
开放外科修复手术	Mayo Clinic AAA	307	36(平均 5.8)	5	7.6
	Canadian AAA	680	6	5.4	5.8
腔内修复术	AneuRx Ⅰ～Ⅲ	1 192	4	1.9	2.4
	EUROSTAR	2 955	4	1.7	2.5

AAA:腹主动脉瘤;evg:支架置入修复术

支架置入修复术的重大限制是这些装置不适用于很大一部分病人;如髂动脉小的女性,有严重周围血管病的男性。须注意的是,目前,最长的随访时间也仅有 5～6 年,无更长随访的数据;关于持久利益"仍是未定"。

看来势在必行的是对已进行血管内支架置入修复术的腹主动脉瘤病人,应用电脑断层或超声波扫描定期随访,以发现内漏。内漏是指任何持久性血流流到血管移植外,而在原腹主动脉瘤腔内的血流外漏。腹主动脉内漏可分为四型:

- Ⅰ型:在放置的支架和放置处的血管壁之间密封不完整
- Ⅱ型:动脉瘤囊经肠系膜下动脉的腰动脉的回漏
- Ⅲ型:模块化部件的连接漏,装置的破坏和结构的撕裂
- Ⅳ型:造影剂通过移植动脉的间隙外渗

Ⅰ型、Ⅲ型内漏被认为可构成重大并发症,可能导致主动脉破裂,而Ⅱ型主动脉内漏造成的临床问题少。Ⅳ型腔内漏一段时间后往往会消失,并不构成任何重大临床问题。Zarins 等报道来自美国 Aneurx 的临床试验,有明显临床意义的内漏和发病率。出院时,发生任何腔内漏的发病率为 38%,其中 31%是Ⅰ型,40%是Ⅱ型,另有 29%是未确定。在 1 个月后,腔内漏的发生率降至 13%,和 1 年后也是 13%。但是,腔内漏并不总是发展为动脉瘤破裂,1 年时无破裂的存活率为 99.7%。

目前,一致认为,治疗Ⅰ型及Ⅲ型主动脉内漏应立即随访监视,Ⅱ型主动脉内漏应密切监视室壁瘤的大小是否增加。幸好,多数内漏是可以用血管内成形术成功地治疗的(即用延伸移植物或明胶海绵或弹簧圈增强栓塞法)。

(二)髂动脉瘤疾病

髂动脉瘤(iliac artery anenrysms,IAA)是与腹主动脉瘤最常见的并发病,占全部病例的 50%。难得找到一个孤立的髂动脉瘤(发病率为 0.03%～0.1%)。虽然,在这一地区的动脉瘤是无症状的,但可能引起局部压迫,血栓或粥样硬化碎片造成远端栓塞,而发生引起症状。对髂动脉瘤的膨胀长大和破裂已有很好的认识。

为病人选择的治疗是接受腹主动脉腔内修复术,传统的标准是:

- 如果无症状,直径>3.5cm
- 快速增加,直径(每年>0.5cm)
- 有症状

腹主动脉瘤的手术修复,开放的髂动脉瘤手术修复术是主要治疗方法,但与其相关的发病率和死亡率高。如果技术上可行(好的颈部动脉和髂动脉足够大),置入一个血管内支架,提供了微创的方法修复腹主动脉瘤。

Scheinert 等在一份关于 48 例接受了在髂动脉置入人工支架的结果,为彻底消除动脉瘤的技术成功率达到了 97.9%;1 年后,初次开通率为 100%,2 年后为 97.9%,3 年后是 94.9%,而 4 年后为 87.6%。

Sahgal 等报道用血管内成形术和明胶海绵或弹簧圈增强栓塞法治疗髂动脉或其分支的 31 例中,30 例的髂动脉瘤减少(35 个真正孤立的髂动脉瘤)。

因此,用血管内成形术治疗髂动脉瘤是安全可行的。它是微创手术,与手术相关的发病率和死亡率很低,可用它替代开放的外科手术。

十、结　　论

经皮血管重建术使周围血管病的治疗具有革命性的改变，在过去的10年中如此迅速的发展，致使很容易忘记，不久前手术是惟一的治疗重症周围血管病的方法，还经常被延迟，直到发生休息时疼痛或坏疽才被迫手术。因手术的发病和死亡的风险太高，而不能尽早手术干预。不幸的是，如果不在早期治疗，等到慢性、严重缺血使生活方式受限，甚至为了挽救病人的生命，不得不截肢。

现在，我们不但可以介入较早，而且可以为更多种类的病人提供干预的好处，感谢大大改善球囊导管及导丝系统和血管支架的应用。在考虑治疗方案（经皮血管重建，保守内科的药物治疗或外科血管重建）的问题，需要加以审慎评估，根据标准权衡利弊："这个治疗方法是否使患者受益大于其承担的风险"？要回答这个问题，令人高兴的是，在10多年前，许多便被视为不合格的病人可用血管内介入治疗，手术的风险更低，而预期的效益更高。

根据治疗类选法，周围血管病的病人被分为两大类：①有跛行者；②有休息时疼痛，缺血性溃疡。无论是属于哪类的病人都需彻底地评价（即，由心脏血管造影术或药物应力试验）以排除冠心病。

在有休息疼痛或缺血性溃疡的病人，应考虑有失去肢体的潜在风险（尤其那些糖尿病和吸烟者），这些病人立即治疗，血管造影后，用经皮血管或外科血管成形术再建立搏动血流。为降低仅有跛行症状病人的风险，主要的考虑是患者的生活方式和谋生能力是否确实明显受限。若有明显受限，经皮血管成形术，应予鼓励。如果没有明显受限，尽管他们被诊断为周围血管病，也没有选择性经皮血管成形术的坚实的基础。

笔者对病人怀疑有肾动脉狭窄（难以控制血压的患者或已用血管紧张素转化酶抑制药治疗肾功能恶化），进行肾血管造影，随后进行肾血管成形及支架术。

支架置入修复术使得腹主动脉瘤的病人可以用微创介入治疗。即使病人属于外科手术治疗高风险者，也可用支架置入术有效地修复。现在，对于髂动脉小的病人（如妇女），医师也可用更新的支架置入装置行修补治疗，因而开阔了支架置入的应用范围。

结合实施药物涂层支架，血管内介入有更加美好的未来；但是通过最后判断和定论之前，亟待大量的研究结果。

总之，应推陈出新，笔者希望他们带来的挑战性任务，推动治疗周围血管病的微创疗法领域有日新月异的发展，能为每位病人提供最佳的治疗。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第十六篇

社会问题与心血管疾病



第 104 章　心血管病学中的成本-效益分析

William S. Weintraub/ Harlan Krumholz

（颜　彦　译　王建昌　校）

一、社会学观点 / 2270
二、经济学分析的背景 / 2271
三、决策成本 / 2272
（一）成本的分类 / 2272
（二）成本核算 / 2273
（三）成本的差异 / 2274
四、成本和结果的比较 / 2275
（一）患者生活质量的确定和质量-矫正生命年 / 2276
（二）费效比和成本效用分析 / 2277
五、现在、将来的趋势和政策含义 / 2278
六、预防、诊断和治疗中的费效比 / 2279
（一）高脂血症 / 2279
（二）戒烟 / 2279
（三）运动 / 2280
（四）控制糖尿病 / 2280
（五）降压的筛检和治疗 / 2281
七、急性冠脉综合征 / 2281
（一）冠心病监护 / 2281
（二）再灌注治疗 / 2282
（三）抗凝药 / 2285
（四）在非 ST 段抬高型急性冠脉综合征中介入治疗法和保守疗法的比较 / 2283
（五）β 受体阻滞药治疗 / 2283
（六）血管紧张素转换酶抑制药 / 2284
（七）康复 / 2284
八、血运重建治疗 / 2284
（一）社会负担 / 2284
（二）成本的差异 / 2284
（三）冠脉手术和药物治疗的比较 / 2285
（四）冠脉手术和经皮冠脉介入疗法的比较 / 2285
（五）PTCA 和药物的比较 / 2286
九、电生理 / 2286
（一）患者监护 / 2286
（二）可置入型心脏自动除颤仪（AICD） / 2286
（三）射频消融术 / 2287
（四）起搏器 / 2288
（五）心房颤动的治疗 / 2288
十、心力衰竭 / 2289
（一）现状 / 2289
（二）地高辛 / 2289
（三）血管紧张素转换酶抑制药（ACEI） / 2289
（四）β 受体阻滞药 / 2290
（五）疾病治疗方案 / 2290
（六）心脏移植和新技术 / 2291
十一、诊断 / 2291
十二、结论 / 2292

一、社会学观点

社会和个人如何决定分配资源或花费？在资本主义社会，市场的无形之手在操纵着资源的使用，作为主要调控者的政府部门确保一个“公平竞技场”以防资源被背离原则的滥用。自由市场受自愿原则所支配，经济学家将该原则定义为价格由供需关系调节，且消费者愿意为此项服务支付。社会中被注定为“权利”的服务，如教育，则不受自由市场所支配，因为社会视所有人均有享有该项服务的权利而不论能否支付得起。尽管不是全部，如同教育一样医疗大部分被归为“权利”范畴而不同于受自愿支付支配的商品，如汽车。当一项服务的价格不是由自愿支付原则所确定时，人们自然地关心其价格或价值，及其中多少可被购买。一项服务的价值可被定义为其合理的价格。对医疗价值的关心是一个重要的社会问题。我们可将健康服务的价值定义为在合理的价格基础上获得优质的医疗服务。社会能否获得健康服务的价值在世界范围内都是一个重要的问题。

在美国，卫生保健支出在20世纪的后半期急剧上升。从1965－2000年，公共卫生保健支出从102亿美元上升至5 872亿美元，国家卫生总费用从400亿美元上升至13 000亿美元。这意味着在此期间，其占GNP的比例由5.1％上升至13.2％（图104-1）。并且，经过从20世纪90年代中期到晚期的稳定期后，卫生保健支出在GNP中的比例逐渐上升，到2011年预计将上升至17％。对美国经济中的一部分的支出来说，这种出乎意料的和不平行的增加将美国医疗置于一个危险境地。医院保险项目（hospital insurance，HI）或医疗保险的A部分为住院、家庭卫生保健、专业的护理及为老年和残疾人服务的疗养院付费，其在1998年的保险人群为3 900万。HI项目的经费主要来自于税收，主要为现在的纳税人服务的，通过将剩余的收入作为基金投资于U.S.财富证券公司方式操作。

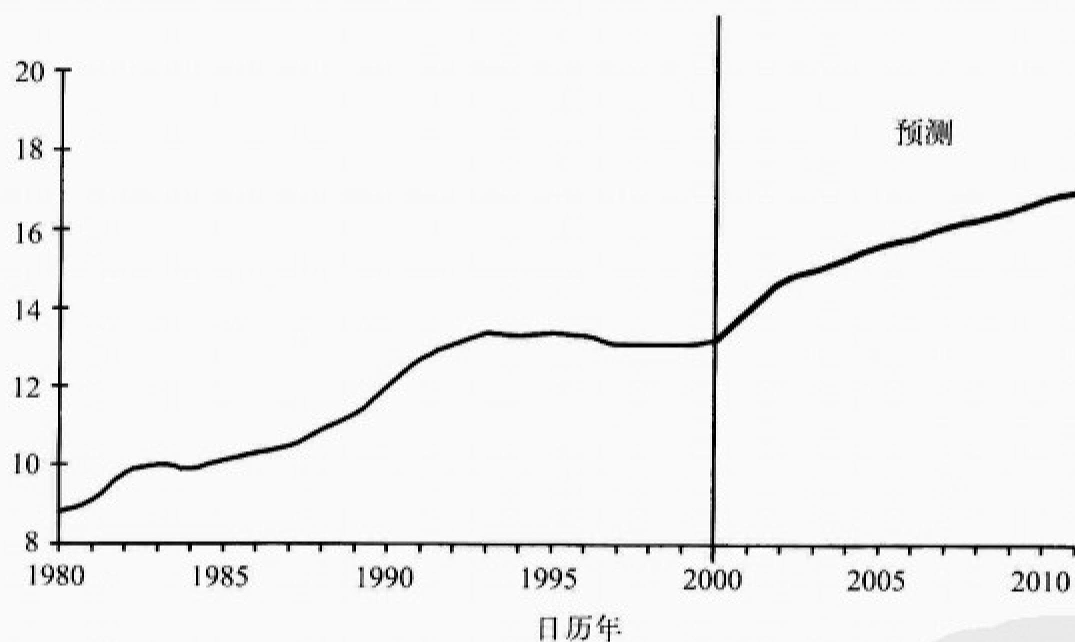


图104-1 作为全国卫生支出所占国内生产总值(GDP)

2001－2011年，卫生开支预计每年增长2.5％，高于国内生产总值，它将在2011年占国内生产总值的17％。医疗服务的费用将增加。来源：精算师事务所，全国卫生统计组

国会创建的投资委员会审核有关HI基金财政状况的年度报告。如在1999年，收入超过花费并且预测这种状况将持续8年以上，尽管减少基金投入，获益仍将持续几年。然而，考虑到目前的状况，HI资金到2015年将会耗竭。另外，随着人口的老龄化，为HI项目支付的人相对较少而消费HI项目的资源的人会越来越多。当婴儿潮这一代人在2010年达到65岁时，预计每个HI项目的受益者将会有3.6个工人支付，到2030年时，当婴儿潮这一代人中最年轻的一批人达到65岁时将会降至2.3。在美国，目前的公共政策还没能完全地解决将来如何保证医疗保险财务保持

正常状态的问题。

在经济发达国家，心脏疾病耗费了大量的社会资源；因此，在将来，心脏疾病将成为经济挑战的一个重要部分。美国心脏病学协会估计，单单在美国，在 2002 年心脏疾病的花费总共会达到 3 292 亿美元（表 104-1）。其中，与医疗资源直接消费有关的为 1 995 亿美元，另外的 988 亿美元与提前死亡和残疾导致的生产力损失有关。与冠心病（CAD）相关的花费达 1 118 亿美元而超过其他疾病的花费，占总花费的 1/3 多。其影响如此之大，如把 1 995 亿美元直接用于更广的范围，从而减少因生产力丧失所致的 988 亿美元损失，这有着巨大的社会学效益。卫生保健经济学就是为解决这些社会问题的而产生的。

表 104-1　估计美国在 2002 年心血管疾病和卒中的直接和间接费用（10 亿美元）

	心脏病[1]	冠心病	卒中	高血压	充血性心力衰竭	所有心血管病[2]
直接成本						
医院/养老院	$ 81.0	$ 41.8	$ 24.5	$ 8.6	$ 15.4	$ 126.3
医师/其他专业人员	15.3	8.6	2.4	8.6	1.6	29.9
居家护理	13.5	6.2	0.8	15.5	2.0	31.8
总支出[2]	$ 115.0	$ 58.2	$ 30.8	$ 34.4[3]	$ 21.4	$ 199.5
间接成本						
失去生产力/发病	19.0	8.4	5.6	6.7	NA[5]	30.9
失去生产力/死亡率[4]	80.0	45.2	13.0	6.1	1.8	98.8
总计[2]	$ 214.0	$ 111.8	$ 49.4	$ 47.2	$ 23.2	$ 329.2

(1)这一类包括冠心病、心力衰竭、高血压性疾病的一部分，心脏节律失常、风湿性心脏病、心肌病、肺心病或其他不明确“心脏”疾病

(2)加起来可能与总数略有出入和重叠

(3)Tom Hodgson and Liming Cai (医疗，2001)估计在 1998 年，由于医疗支出，可分配给高血压等心血管并发症和诊断的费用 1088.0 亿美元

(4)将死于 2002 年者未来收入的损失，在 4%的折扣

(5)不详

表中资料来源：Hodgson TA，Cohen AJ. Medical care expenditures for selected circulatory diseases: Opportunities for reducing national health expenditures. Med Care，1999，37：994-1012

National Health Expenditure Amounts，and Average Percent Change，by Type of Expenditure: Selected Calendar Years，1980-2010 (www.hcfa.gov)

Rice DP，Hodgson TA，Kopstein AN. The economic cost of illness: A replication and update. Health Care Finance Rev，1985，7：61-80

Historic Income Tables-"People" (www.census.gov)

Deaths for 282 Selected Causes by 5-Year Age Groups，Race，and Sex，United States，1998 (www.cdc.nchs/defaulth-tm)

Unpublished estimates of the present value of lifetime earnings by age and sex，United States，1998，obtained in 2001 from Wendy Max，University of California at San Francisco. All estimates by Thomas Thom，NHLBI

二、经济学分析的背景

在有限资源的环境中，不同社会为资源而竞争。如资源无限，可只根据临床结果提供医疗服务而不论获益多么小。在这种资源取之不尽的世界里，通过筛查或治疗每 100 万或 1 000 万甚至 1 亿中只要有一位获益提供这样的治疗都是合理的。因实际情况并非如此，新发明及现有诊断、治疗方法必须根据它们的价值进行评估。当普遍运用昂贵的治疗方法并且效果复杂且相互影响时，

此时费用的评估及疗效比较的问题就显得错综复杂。在医疗中，这些问题与心血管疾病的诊治关系最为密切，因为有非常多的诊断、治疗策略及昂贵且多样的结果评估手段。

常常比较各种治疗或诊断方法的费用。可通过文献，非随机、随机研究中费用及结果的估算来进行模拟比较。即使在随机试验中，经济学分析的范围很广，从简单的类比到包含大量原始数据研究中每个细节的分析。这类设计中的任何一种，最简单的经济学研究的类型是费用比或费用最低化研究。当两种治疗或诊断结果相似时，这种研究是有价值的。

有三种相关的经济学分析，可以用来研究相对效益和相对成本：费效比分析（费效比），成本效用分析和成本效益分析。费效比分析测量每单位效果的成本，这种分析假定有一个总的效果指标，通常是生存率。当效果有多种指标时这种方法就失去了它的用处。例如，一种治疗方案可能增加死亡的危险但是能够改善症状。在原则上，这种情况可以用成本效用分析来解决，在其中，所有的效果指标都可以转换为一个指标，即效用。然而，效用是一种非常难以测量的参数，在下面会讨论到。第三种分析，是一种不太常用的分析方法，称为成本效益分析，在其中，成本和效果的测量都减少为一个指标，一般是美元（或其他货币）。因为以货币形式来表示临床结果有着固有的困难，所以费效比分析在医疗中不太常用，但是，至少在理论上，它是最通用的方法。

在这些分析中的观点对它的结构和结果有着重要的影响。从医院角度的分析可能不会包括某项临床方案的长期结果，然而，这些问题对患者方和支付方来说却可能是非常重要的。并且，不同的利益相关者在医疗保健中，结果和成本方面有着不同的价值观。例如，医师和患者多关心效果，而雇主和保险公司却更关注成本。

所有的不同的利益相关者的观点可能被看作为“社会”。为了更好地服务于社会的目标，成本分析和费效分析应该从社会学的角度来进行。从这种角度，一项经济分析应该尽力测量与某项治疗有关的所有成本和结果的指标。这些成本应该包括由患者方所需的成本，医疗资源的成本（它本可用于为其他患者服务的），和患者由于不良健康状况所损失的收入。结果应该包括死亡、生活质量和生存。通过观察与结果有关的所有的成本，政策制定者能够做出判断，例如，将有限的卫生保健资源分配到高血脂筛检项目或冠状动脉血运重建中去，公众是否能够获得更好的效益。

在理论上，对多种手术的费效比在行列表中进行排序是可能的，资料质量的限制和研究设计中的变异也限制了这些方法的广泛应用。在Oregon试验中，建立了行列表，并使用费效分析来指导一种治疗或检验是否应该被资助。由于有效资料的数量和质量的有限和不确定这种方法是否合适，这次试验受到了批评，并最终被放弃了。在比较对某单一疾病的两种可替代治疗方案时更常用的是费效分析，例如有心绞痛症状冠心病患者行经皮冠状动脉介入治疗（PCI）和冠状动脉旁路移植术（CABG）。这种分析比较了CABG和PCI增加的费效比。除了应用于某单一临床情况，这种分析主要使测量的成本限制于直接医疗成本和一部分的间接医疗成本。这些分析的目的不是为了一项决策，而是使决策过程规范化。

三、决策成本

（一）成本的分类

当涉及到一种手术或治疗方法时，常会问及其费用。经济学角度的成本更加理论化。经济学家更关注社会怎么选择分配有限的社会资源，而不是每单位花费多少钱。当某项手术或检验有几种不同的方式利用资源，此时对服务进行成本比较时，成本可以用来显示资源的利用。为了统计出资源利用以便估计成本，各种核算方法得到了应用。成本核算有特殊的方法，见表104-2。

表104-2　成本的分类

成本角度	核算方法
提供方，例如，医院和医疗行业	自上而下
支付方，例如，保险公司	自下而上
患者方	每项服务的成本
成本分类	平均成本
直接成本	增长成本
间接成本	

成本必须从几种可能观点中的一种来加以考虑。然而，对医院方来说，成本是指提供服务的花费。对支付方来说，成本是指提供者的成本再加上管理成本。在原则上，成本研究经常寻求决定社会成本，它用在费效比分析中可以获得最广泛的认同。然而，社会学成本并不可能直接测量，因此，综合几个可测的利益相关者的观点进行成本估计是常用的方法。

成本分为直接成本和间接成本。间接成本的定义可导致在对一特定成本分类时的不确定。理论上，直接成本是由患者治疗或检验所需的花费所决定，而间接成本由社会群体所决定。总之，直接成本与医疗保健的提供有关，而间接成本则是其他社会成本。

一项手术的医疗成本，例如冠脉手术可以分为三类：住院直接成本、随访直接成本和间接成本。住院患者的成本包括医院成本(包括病床费、检查费及药费等)和支付给医师的费用。随访直接成本包括医师门诊，门诊检查，药物，家庭卫生服务的提供和额外的住院。间接成本反映的是患者所失去的就业或商业机会，可称为生产力损失。

在另一种考虑成本的方法中，直接成本指与某特殊项服务有实际联系的成本，而间接成本却不是。这种类型的间接成本也叫间接费用。

测量成本合适的时间范围是由所研究的手术和所评估的结果决定的。因此，冠状动脉成形术的成本应是最初住院的成本，及术后 6 个月中的花费，因血管再狭窄常在此期间发生。另一种方法是，冠状动脉成形术的成本可以被仅仅认为是住院开始阶段的成本，而术后 6 个月内的花费被作为随访费用和相关费用，这种相关费用是指某种特定治疗时间以外的服务花费。相关费用可被节约。例如，在随访中，使用支架可能比球囊扩张术更为节省，因其可降低再狭窄的发生率。

在美国，医院成本常常被替代为社会成本，但医院对一项服务的收费不是它的成本。计算医院成本是困难的，经常使用自上而下或自下而上的核算方法来进行。自上而下的成本包括不同时间内及各种治疗方法所需的花费。从支付方的角度看，是支付方付给服务提供者的所有费用。相对应的是，自下而上的方法指患者接受某项医疗所需的资源消耗，例如，供给、设备折旧及工资等。所有方法都有一些不确定因素与局限。当对某种手术的成本是以自上而下的方法计算时，必须认定提供手术部门的成本可以同其他部门分离开。例如，尚不清楚心导管室费用能同医院其他维持费用清楚地分离开来。即使在一个部门内，成本也有多方面组成。因此，用单一的方法来统计血管成形术及诊断术的费用是不恰当的，因为在施行血管成形术时有多方面的花费，包括技术员的时间。由于对所有资源进行核算的能力不足，自下而上的方法在恰当地估计成本时也受到限制。

计算医院成本的另一个问题是使用平均成本还是边际成本。平均成本是通过为某种治疗或检验的所有成本通过它的数量平均后得出的。相反，边际成本指的是下一个类似手术的成本。平均成本包括使用过的所有资源，包括间接费用，它的成本不会因不使用而减少。边际成本把固定成本作为一个前提，只集中于可变成本或由每位患者所消耗的额外资源。可变成本与固定成本的区别是，额外成本的领域和时间范围是确定的。例如，设备的成本一般认为是固定的，但是在边际成本中每位患者的成本又是如何分配的呢？如果血管成形术得到普遍的应用时冠脉手术减少，手术室的护士继续留在手术室还是重新分配给她们新的任务呢？由于这些困难，多数成本研究和费效研究使用平均成本。

(二)成本核算

在美国，私营医院中使用一种很细致的基于 UB92 收费标准的自上而下的核算方法。UB92 是被三方执行机构都使用的统一的收费标准。对这些服务的收费是可行的，例如，手术室，心导管室，重症监护室，术后的地面维护，呼吸治疗，供给，心电图，远程监护，社会服务等等，但不限于这些。而医院设置收费标准是为得到保险补偿的最大化。成本和收费之间的关系——按照全球特定的花费与收费比例，必须根据美国医院协会指南进行，每年须将医院的成本报告给医疗保险和医疗救助中心[CMS，正式的名称为卫生保健财政管理部门(HCFC)]并得以认证，这种报告是由公众决定的。

另一种可选择方法是使用自上而下的成本核算方法并为每种使用的资源分配成本权重。各种资源乘上相应的权重，然后进行合计可得到总成

本。然而，这些方法因太过理论化，而使它们的应用受限。

另一种方法是从支付方的角度进行分析。在美国，医疗保险中按病种付费(DRG)的补偿率可以用来定义成本。相似的方法在其他国家也是可行的。使用 DRGs 来确定成本并不能解释 DRGs 中成本的变化。当从政府机构的角度分析时，它是一种测量成本非常好的方法时，它很可能不能和作为提供者角度的医院成本一样，作为核算社会成本时有用指标。

计算专业医疗成本是很有挑战性的。仅仅考虑医生的收费是不够的，因为其他的专业人员也提供了服务。目标是必须获取在这手术中所有的专业人员的服务。如冠脉手术，可能包括手术者和助手，会诊心脏病学家，麻醉科，放射科，临床病理科及其他任何专业检验和咨询服务或其他辅助科室的费用。同医院情况相似，不能根据医师的收费推算出成本从而得出成本收费比例。

在美国，曾经尝试通过服务的一系列标准使收费合理化。经过一段时间发展起来的系统，运用以资源为基础的相对价值尺度(RBRVS)来评价医师提供医疗服务时所花费的相对时间，及体力与脑力的消耗。每项服务都分配了一个称为相对价值单元的(RVU)的数字。如果为一项手术和住院的服务过程是可知的话，那么每项服务的相对价值单元可以用作估计医疗成本的指标。总的 RVUs 可通过转换因子转换为一个美元指数。管理医疗保险和医疗救助的政府机构(CMS)，有一个标准的转换因子。使用 RBRVS 作为一个权重赋值系统，它通过 CPT 编码，为医师的每项服务和成本赋予其单独的权重。因此，通过转换因子，标准化后的成本可以作为医师成本的估计。然而，这些方法还是有一些其他的问题，特别是在 RBRVS 中的实际成本价值，但它具有相当的可信度并可克服医师收费资料中一些主要缺点。另一种方法是使用由 DRGs 所公开承担的一部分费用作为专科成本。

在确定门诊患者的医疗费用，包括直接与间接成本时所遇到的困难务必导致在确定门诊服务成本时面临挑战。直接成本包括医师门诊，药物治疗，手术和康复治疗，家庭护理服务和家庭卫生服务及患者额外的支出等，包括旅行。通过保险费用来测量这些成本是困难而复杂的，因为不能期望患者准确地回答在所需的医疗费用自己和由保险公司方面的各应支付多少。除非有细致全面的保险项目数据库，不然最合理的方法是由患者来确认他们所接受这些服务。成本可归为个人服务和医疗保健。门诊和其他医疗服务的成本也可以相似地进行测算。专业服务的成本可以使用医疗保健收费表来估测，前面已讨论到。药物治疗的成本通过抽样药店的强制价格或公开销售的药物的价格估算。通过这些成本估算，就可得出出院后的部分直接成本。

间接生产力损失的成本包括患者和亲属的误工费用。随访所需的间接成本，很可能是最难确定的，并经常由于它不可核算而不被计算。在任何情况下，直接计算所有的间接成本是不可能的。例如，一个公司的经理，因为冠脉手术而不能工作 6 周，工资可能没有损失，但对生意的影响是不能确定的。如果所有的间接成本都加以评估的话，将包括家庭收入的损失，应从利益与怀疑的角度对家庭成员进行检查。

如果时间很长的话，通货膨胀也必须考虑在内。成本由一年转换为另一年时应乘以一常数，该常数根据总的或医疗膨胀率而获得。估计将来的成本时也必须降低，以此反映出目前货币的机会成本，或者将来的成本应该以目前的价值加以表达。例如，如果政策制定者有两种选择，在相同的条件下，现在花费 1 000 美元或在 5 年内花费 1 000 美元以获得同样的效果时，一般的决策是选择后者。成本一般以每年 3%的速度递减。

(三)成本的差异

一项服务成本的差异源于测量方法的不同(前面已讨论过)和利用资料的不同。表 104-3 表示出在考虑医疗成本差异来源时的框架，根据医疗质量、患者和地域水平。这些因素相互间不能完全地分离开来，呈现出有些复杂的差异来源的局面。

保健质量经常被分解为过程，结构和结果的亚单元。质量的这些组成部分也可以看作是成本差异的原因。就可及性和适宜性的评估而言，其对成本的影响在个人服务时作用较小，而对在社会水平提供该种服务的影响更大。然而，如果对冠脉手术的可及性不够时，开展的手术较少，对社

表 104-3　造成成本差异的原因

保健质量
1. 过程：可及性，适宜性，管理
2. 结构：设备，财力，人力
3. 结果：并发症，病人的健康状态
患者方面
1. 人口学特征：年龄，性别，种族
2. 疾病严重程度：左心室功能不全的程度或冠状动脉粥样硬化的严重程度
3. 合并症：心脏病或非心脏病
4. 结果：非医源性并发症，病人的健康状态
地理和非医疗经济因素
1. 设备
2. 财力
3. 人力

会来说，冠脉手术的初始成本可能减少；当必要的手术不能进行时，诱导成本或生产力成本的增加可能导致总成本增加。如果对糖尿病治疗的可及性不足的话，由于没有足够治疗糖尿病，会导致社会成本增加。相似的，如果不恰当地运用血管成形术时，个人服务几乎不受影响，但社会成本会增加。另一方面，管理会影响个人服务。因此，如果某项服务高效的进行时，以减少不必要的资源浪费，例如，避免冠脉手术后过多的抽血检查，及时出院，会使成本下降。管理的差异也会导致成本的差异；因此，如果在主要的医疗服务利用上存在差异时，例如，不稳定型心绞痛入院行介入治疗时，成本也会因此而发生变化。如果进行或不进行介入治疗都是适宜的话，那么不同的选择也会影响成本。显然，管理和适宜性问题有相互重叠的部分。

结构与成本有关。即使在一局部区域，设施和供给因成本的不同而不同。医务人员的工作强度也有不同，在某些机构里的护士所护理的患者比别的护士要多。结果也会因服务质量的变化而变化。并发症可为医源性的与医疗质量有关并增加医疗成本。同样，患者的健康状态也会随医疗质量的不同而不同，这将会影响相关的生产力成本。因此，如因医疗质量的不同造成介入治疗在缓解心绞痛方面的差异，从而导致在重返工作后能力上的差异。

患者方面的因素，例如，年龄、性别和种族，可能对成本的影响力不会低于医疗质量。年龄被近似于合并症，潜在地增加成本。不论怎么测量，疾病的严重性和紧急性都会影响成本。所以对近期急性心肌梗死患者施行冠脉手术较非心肌梗死者花费高。相似地，合并症会使成本增加。然而，并发症对成本的影响比合并症和疾病的严重性要大。与患者方面有关的并发症和健康状态后果，不能完全同因医疗质量所致的并发症和健康状态后果区别开来。

最后，成本的差异可能会受到地域因素和非医疗经济因素的影响，例如土地和建筑的成本，生活成本和医疗人员的可及性。并且，服务质量和地域因素以外的成本差异也是存在的。例如，医院在联合起来购买大型设备时比单个购买者能够获得更大的折扣。

所以，服务成本的差异因解释能力有限而变得复杂起来。成本差异的相关性经常使用多元回归方法进行分析。虽然方法很好，但是这些模型有着明显的不足。首先，从一个或几个机构的研究难以得到推广。另外，合并症，疾病严重性，提供方面的因素可能会导致并发症。应该建立这样的模型，在其中，患者方和提供方与结果变量有关，成本与服务前和服务后的变量也有关。最后，成本变量经常都不是正态分布的。其分布一般可以通过使用它的对数在一定程度上使其正态化。然而，这些变量与对数化后的成本变量的相关性不及它们直接与成本变量的相关性。

由于确定任何服务的特有成本都困难，所以，它限制了某项研究估计成本的方法推广的可能性。有同样意义的是，考虑效果大小时使用可信区间，成本估计必须认为是“估计”。在费效比分析中，使用成本测量时也存在这种限制，在建立行列表中有几种费效比分析的比较。

四、成本和结果的比较

忽视患者的健康结果而确定治疗和诊断的成本，无利于临床决策或制定政策。在卫生保健系统中配置资源时，应用不考虑健康结果时测量的成本会产生错误的判断。最极端的成本最小化方法，可能会导致停止提供卫生服务。然而，卫生保健系统的目的是利用有限的资源使患者的健康结

果最优化。因此，成本和结果都需要考虑在内。当把成本与任何结果的测量都相关联成为可能的话，在医疗中最常用的方法是以更有利于患者为基础的成本效用分析。

（一）患者生活质量的确定和质量－矫正生命年

在治疗冠心病的过程中，作出临床决策时，只测定一种结果以显示临床的重要性，而忽略其他指标是不寻常的。虽然死亡的重要性超过其他结果指标，但在短期内，多数情况下它并不常见。所以，考虑其他健康结果也是重要的，例如心肌梗死，不稳定型心绞痛，血运重建手术，生命质量的评估，恢复工作等因素须结合起来考虑。在比较经皮冠脉介入疗法和冠脉手术疗法的试验中，死亡率没有显著性的差异。而冠脉手术以较高的成本获得稍好一点的结果。首先患者不得不经受手术，这点对患者是不利的。如缺乏将各种测定指标综合起来的话，作出合理的选择是困难的。原则上，应根据患者生活质量的情况完成该任务。

在诊治患者的过程中，一种治疗或检验的效用是它的所有作用的总和，包括正面的和负面的。原则上，包括所有方面。我们可从流程图开始考虑效用的评估（图 104-2）。流程图把患者置于一个特殊的点，未来所有可能发生的事件都对该点起作用。在这个模型中，分支点或方块结代表选择，而圆圈结代表偶然事件。在这个简化的模型中，作出单一的选择后，都会有两种可能的结果。每种结果称为一种健康状态，每种健康状态都有一个效用和发生的可能性。在图 104-2 中，选择 A 的效用是指，健康状态 1 乘以它发生的可能性再加上健康状态 2 乘以它发生的可能性的和。如果选择是这么简单的话，确定治疗或诊断效用的过程就会变得简单了。但是，流程图几乎不可能这么简单。诊断性检查的流程图比治疗流程图要复杂得多，因为一项检验可以导致一系列其他的检验或选择治疗方法。对任何一种治疗都会有多种可能的健康状态，鉴别各种状态间的差别是很困难的，并且效用相互间的关联较小。

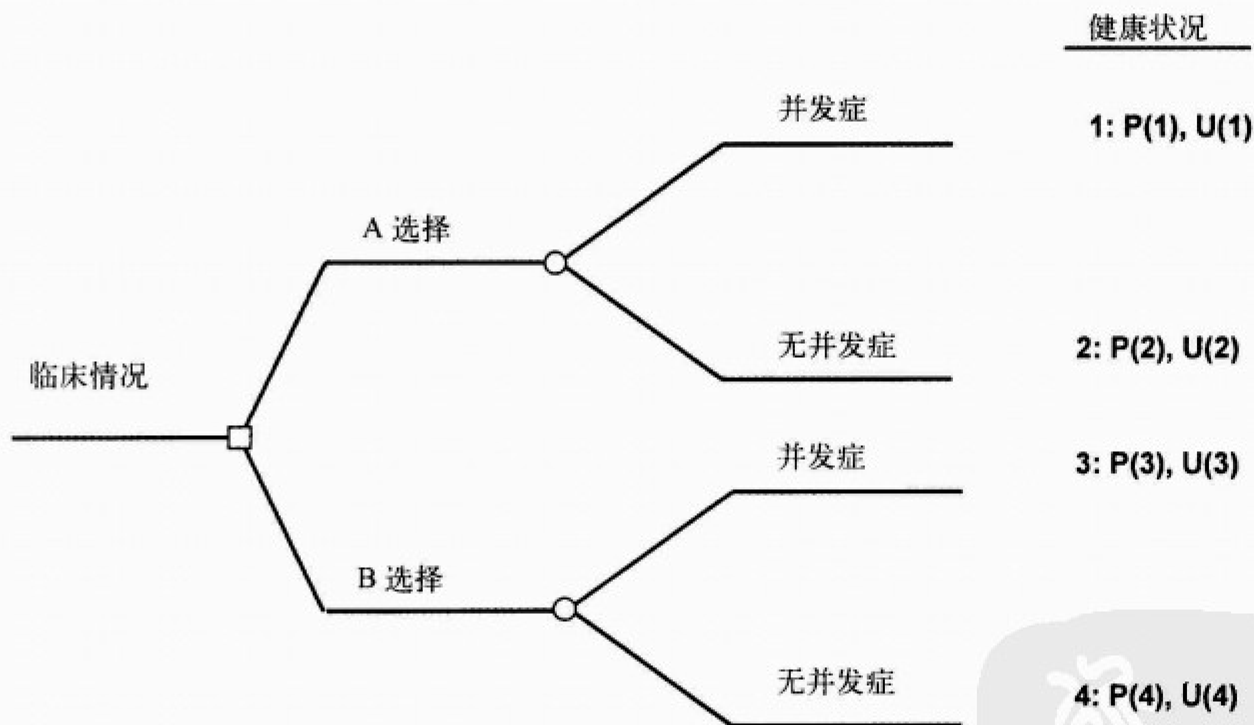


图 104-2　为决定诊断或治疗策略选择理想化的决策树

效用随时间而发生变化。我们可以在图 104-3 中比较患者接受冠脉成形术后发生或不发生再狭窄时的效用。在成功的冠脉成形术后，患者感觉很好，效用上升但是以后血管会狭窄，效用下降。再扩张成功后，效用又上升。成形术后不发生再狭窄时，效用逐渐上升。最终，患者达到同一点，但若发生再狭窄患者将经受一个效用下降的阶段。效用测定应该考虑患者的特点。一位患者可能不能忍受胸痛而愿意接受重复手术以缓解心绞痛，另一个患者可能不愿意接受心导管治疗而宁愿忍受心绞痛。

可以使用有效的调查，例如健康效用指数或

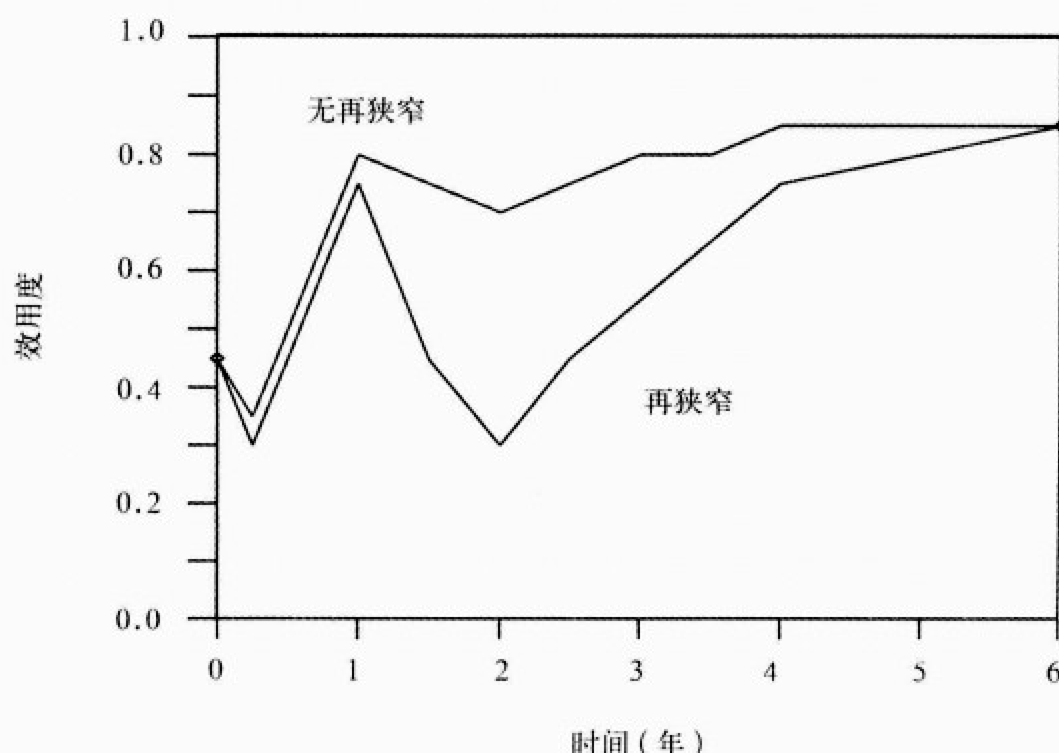


图 104-3 经过冠状动脉成形术后无再狭窄患者的理论上的效用度(上线),成形术后有再狭窄患者狭窄患者的效用度(底线)

EQ5D,或通过直接评估患者偏好,来测定效用。这些调查方法比患者喜好方法更加有效且更便于管理。患者喜好研究方法是通过直接询问患者,评价目前的健康状况以及了解为达到理想的健康状态患者应戒除或接受的一些措施。运用患者喜好的方法很可能比调查方法更好,因为通过患者自我评定健康状态的方法是直接的,但是这种方法的管理比较困难。患者喜好的两种研究方法是时间交易和标准博弈。在时间交易方法中,患者通过权衡预计的存活分数,愿意放弃理想的健康状态。在标准博弈方法中,患者衡量哪些死亡的危险,但他们愿意采取完美健康的生活。由于包括了风险因素在内,标准博弈的方法很可能更好。

由于没有包含期望寿命,单是效用还不能作为最终的结果指标。由于质量矫正生命年(QALYs)结合了效用和生存结果,可以看作为最终的指标。必须根据详细的资料或文献测定中位生存期或平均生存期。如同前面论述的成本一样,存活常常要打折的,意思是指患者认为当前一年的生存价值要高于未来一年的价值。生存价值的折扣率是未知的。文献中折扣率为 2%～10%,其中 3%是最为常用的。由于有 3%的折扣率,因此,下一年生存的价值要比现在少 3%。在成本效用分析中,由于 QALYs 结合了患者价值观,风险转变,期望寿命和折扣率,所以它是健康结果测量的最好指标。

(二)费效比和成本效用分析

一旦成本和结果指标的测量是可行的,在原则上,确定费效比就很容易了。我们可以通过考虑两种竞争性的治疗方案 A 和 B 来治疗(或诊断)相同的疾病,来理解费效比的分析方法,显示在费效平面图中(图 104-4)。在第一象限,A 疗法比 B 疗法更贵,也更有效。在这种临床环境下,一种治疗或诊断方案比另一种更有效但也更昂贵时,费效比分析可以帮助决定是否应在更有效的方案中投入更多的资源。在第二象限,A 疗法比 B 疗法更有效也更便宜。在这种情况下,A 比 B 疗法好,是通用的选择方案。在第三象限,B 法比 A 法更昂贵也更有效。和第一象限一样,费效比分析可以帮助作出决策。在第四象限,A 疗法效果不好却更昂贵。在这个象限中,B 是常见的选择方案。回到第一象限,呈锐角的斜率代表单位效果的成本的阈值或最高限度。在此线以下的第一象限和第二象限中,选择 A 将有更好的费效比。

费效比是指单位效果增加时的成本变化。如果总的效果指标是在 QALYs 中,例如,成本效用分析,那么疗法或检验 A 与疗法或检验 B 相比较

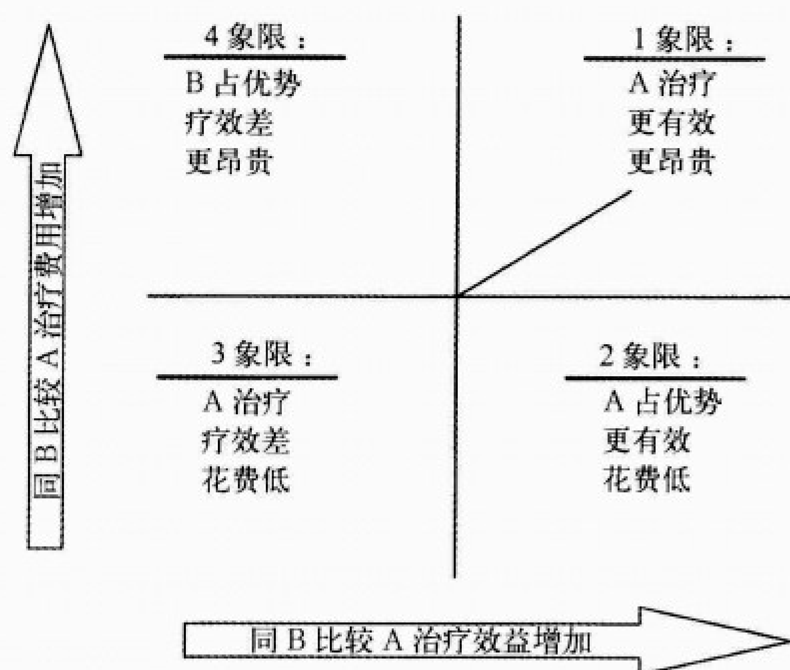


图 104-4　决策矩阵

的边际费效比就可以表示为A与B成本差与QALYs差的比值[(费用$_A$－费用$_B$)/(效果指标s_A－效果指标s_B)]。

费效比分析在测量成本和效果时包含多种假设，而导致不确定或者误差。临床中的微观经济学中的不确定，可以通过敏感性分析获得。在敏感性分析中，不确定性的测量结果在一个合理的范围内变化，这种分析可以重复进行。敏感性分析的问题是，变量所处的合适范围可能是不清楚。对于等级变量的测量，例如，多元模型来计算边际成本，这些等级可以用来进行敏感性分析。对于连续性变量的测量，例如专业收费，标准差可能比较合适。

然而，对敏感性分析来说，除了在医学中直觉上感到合理外，并没有绝对的标准。例如，Weinstain和Stason为降低QALYs运用一个变量对心绞痛的严重程度进行分级，0表示没有心绞痛，50%代表严重的致残性的心绞痛。如果一项研究的结果随某些变量的变化而发生明显的变化，这说明这些变量是灵敏的。如能正确运用敏感性分析，通过识别研究过程中引起变化的阈值来帮助临床决策。例如，同样在Weinstain和Stason的研究中，已明确单支血管病变的阈值，一个完全被心绞痛困扰患者的愿意放弃寿命期望值的8%，那么有指征进行冠脉手术而不考虑成本。

五、现在、将来的趋势和政策含义

临床医学中的费效比分析，可为临床决策和卫生政策制定提供指导，为一个非常有用的工具。到现在，多数费效比分析已经有相应的模型，因确定成本和效用的困难限制了这些工具在临床中的应用。随着这些方法和费效比分析方法的进步，这些方法可以整合到临床试验中，并常规的应用于观察性的数据库。随着现在医疗保健中发生的变化，核算和成本变得越来越重要，我们希望能够看到有更多的研究运用这些分析方法，有更多的费效分析法被运用到医疗卫生系统中。

至少在原则上，以每QALY的所耗费的美元来表示的费效比率，可以影响社会对稀有资源的选择。据不完全的判断，每QALY低于5万美元(一个经常使用的数字)时，此方法或治疗有最好的费效比，如果每QALYs高于10万美元，就过于昂贵了。如果范围在两个极端值之间，费效比为不确定。然而，能供政策制定者使用的数据是较粗略的，他们还达不到经验性科学的水平，在实际运用中也不能反映出决策的阈值。因缺乏与费效比率相比较的经验性标准，不同于费效分析法，费效比例指导决策的作用是有限的。原则上，计算出可获得多少资金是可能的，然后设定所能花费资金的上限，再运用费效分析法确定细节并提供统一标准，因此使用费效比分析在同一领域中取得平均值，以提供一个统一的标准。然而，测量时的困难和使用单一费效比能否适合所有的主要投资决策，限制了决策者对这个比例的使用。另外，社会不喜欢为危重患者实行定量配给(抢救原则)，但是愿意为不太严重的患者实行定量配给，但是它的效益可能不会立即显示出来。

使用单一数字对决策来说是明显不合适的，尽管近来努力制定标准，因费效分析法各不相同而产生不同的数字。另外，费效比不能反映出较小投入而疗效不明显的疗法，但能为多数人服务；和昂贵而疗效显著的疗法，但只为少数人服务的不同前景。最后，费效分析并不能充分反映患者人群的差异。代表着社会的决策者，对于同样患某种疾病的老年人和年轻人，对后者往往放宽治疗的指征，即使年龄的影响已经包括在这个比例的计算内。因此，费效比并不是在缺乏其他信息

时用于决策的，应该指导临床决策和公共政策。总之，经济效益最完善的医学疗法可与其他健康问题的费效比的选择相比，如汽车的气囊、降低石棉粉尘的浓度和有毒废物的控制。

六、预防、诊断和治疗中的费效比

（一）高脂血症

直到现在，降脂治疗费效比的估计是基于决策分析模型，资料来源于流行病学研究，例如，Framingham 研究。这个模型是基于降脂可预防心脏病发病的假设。这个模型也需要对资源使用作出假设。最近，有一系列的随机试验显示降脂治疗所带来的好处，包含费效比分析（见第 43 章）。

关于降脂的教育对每个人来说是便宜的，但对整个人群的花费是很大的。Tosteson 等运用决策分析法研究人群项目。在每人每年投入 4.95 美元用于降低胆固醇人群研究中，可平均降低 2%的胆固醇，估计能够每个生命年节约 3 200 美元成本而延长生命。

Goldman 等提出需要注意的地方。在高危患者中使用决策分析模型发现，在高危人群中使用 HMG-CoA 还原酶抑制药效果好。然而，在低危人群中，费效比很低，可能对年轻人孤立性的血脂升高无须治疗。

最近，美国和欧洲所进行的一系列的临床研究明确了降脂的好处。在 4S 研究中，有4 444例患有陈旧性心梗或不稳定型心绞痛的男女患者参加，血清总胆固醇水平在 5.5～8.0mmol/L（213～309mg/dl）。随机分为两组，均予低胆固醇饮食，一组予辛伐他汀，另一组予安慰剂。平均随访 5.4 年后，积极治疗组可降低各种原因的死亡率（30%；11.5% vs 8.2%），减少了心脏性死亡率（42%；8.5% vs 5.0%）和主要的冠心病事件。从 4S 研究发展出对资源利用的费效分析，研究成本与资源的关系。在 4S 研究中，估计的直接医疗成本为 4 000～30 000 美元每生命年，在老年男性基线血脂较高的人群中费效比最好，在年轻女性基线血脂较低的人群中的费效比最差。当分析中包括间接成本时，估计的每生命年的成本逐渐减少，年轻患者可完全节约，在基线胆固醇为 5.5mmol/L（213mg/dl）老年女性人群中每生命年大约投入成本 13 000 美元。

在 WOSCOPS 试验中，有 6 595 位 45～65 岁的苏格兰男性参加，胆固醇水平中等升高（胆固醇平均为 7mmol/L（272mg/dl），低密度胆固醇＞4mmol/L（155mg/dl）），无发生过心梗的病史或证据，随机分为两组，一组给予安慰剂，另一组每天予普伐他汀 40mg 治疗，平均随访时间为 4.9 年。积极治疗组各种原因的死亡率从 4.1%下降至 3.2%，减少了 22%，减少了心脏病死亡率（28%；1.7% vs 1.2%）及主要冠脉事件（31%；7.9% vs 5.5%）。对卒中的影响没有统计学意义。冠脉血运重建术降低了 37%。没能获得因心脏病住院的资料。根据结果资料和资源利用进行费效分析。每生命年的成本取决为不同的风险组和模型假设，估计为 25 000～40 000 美元（每年以 3%～6%打折）。

利用 PLAC Ⅰ，PLAC Ⅱ 研究及 Framingham 心梗后 10 年生存率评估研究，使用 Markov 决策分析模型来研究降脂治疗在二级预防中的费效比。根据特定的病人危险性的不同，每生命年节约成本有所不同，为 7 124～12 665 美元。

在高危组，例如，急性 MI 后低密度脂蛋白升高，使用 statin 的疗效有明显的费效比。然而，在低风险人群组中，费效比却是不确定的。几种人群，包括未曾发病及血脂中等程度升高的老年人和年轻人，从现有资料中不能很好地进行评估。况且，现尚未考虑到患者的喜好或尝试构建 QALYs 的降脂治疗的临床研究。

（二）戒烟

吸烟仍是死亡和致残的潜在和最常见的危险因素。在美国，约 1/4 的男性和 1/5 的女性为吸烟者。共约 5 000 万吸烟者每年购买 240 亿盒的香烟，显著增加了发生癌症、肺病和血管疾病的危险性。据估计，在美国每年因吸烟而发生的过早死亡为 40 万例。

因吸烟所致的直接医疗花费是巨大的。据疾病控制与预防中心（CDC）的保守估计，在 1993 年因吸烟而支付的医疗费为 500 亿美元，这些成本包括 269 亿美元住院支出，155 亿美元的医师支出，18 亿美元的处方药物和 9 000 万美元的家庭卫生服务。每盒售出的香烟，至少有 2 美元花在因吸烟而引发疾病所需的医疗保健。90 美分的

公共资金花费在因吸烟所需的医疗保健。这些估计还没有包括由吸烟导致的损害，例如与吸烟相关的火灾伤害和早产的并发症。

吸烟同时导致巨大的间接成本的投入，例如离开工作的时间和伤残时间。据报道，吸烟者比不吸烟者每年多 7d 不在岗时间。因吸烟影响健康而损失的生产力为 470 亿元。

戒烟在短期内就可获得益处。这种短期好处是有因果关系的。由于急性 MI 危险因素的快速下降，Lighthood 和 Glantz 的研究发现戒烟后急性心梗和卒中的危险性快速下降从而带来短期的经济学效益。据他们估计，如吸烟率每年减少 1%持续 7 年的话，因急性心梗而住院者将减少 63 840 例，因卒中而住院者要减少 34 261 例。最后能够节省 32 亿美元，并减少 13 000 例死亡的患者。

然而，如果所有的吸烟者都戒烟的话，社会将不能实现一个长期的经济利益。归因于吸烟的成本将会逐渐消失，在短期内，成本会降低。然而，随时间推移，由于戒烟导致的高生存率会引发老年人口数量的急剧增加，这也会导致卫生保健成本的增加。因此，从长远看，消除吸烟，将会导致卫生保健净成本的增加。这些增加的成本与因健康而寿命延长有关。因此，我们可以理解成功的戒烟策略确实有经济效益，但是从长期的影响看，并不能节省成本。

有几个研究检验了通过干预帮助戒烟的费效比。这些研究发现，有效的戒烟项目比其他的医学干预项目有更好的费效比。Cromwell 评价了相关戒烟建议与指南的费效比。这个指南包括 15 条戒烟干预建议。如不包括药物疗法，在咨询干预的帮助下成功戒烟的每位吸烟者的成本从团体强化咨询的 2 186 美元至普通咨询的 7 922 美元。每 QALY 的成本的范围是团体强化咨询的 1 108 美元至普通咨询的 4 015 美元。药物疗法增加了干预的成本，但还是有效果的。尼古丁皮肤贴膜的辅助治疗，每 QALY 的成本的范围是团体强化咨询的 1 171 美元至普通咨询的 2 405 美元。如使用尼古丁口胶，成本为团体强化咨询的 1 822 美元至普通咨询的 4 542 美元。这些估计是根据至初级诊所病人的情况进行的。在英国，Wollacott 系统地研究了尼古丁皮肤贴膜和 bupropion 的费效比和决策分析研究。尼古丁皮肤贴膜和 bupropion 的疗效及费效比均好，尼古丁皮肤贴膜的成本每生命年 1 000～2 400 英镑，bupropion 的成本是 640～1 500 英镑，两者联合的成本是 900～2 000 英镑。

对有心脏疾病的患者来说，将来发病的危险性很高，戒烟可能比其他的干预措施有更好的费效比。Kumholz 等评价了急性心梗发病后护理教育干预的费效比。据估计，这个项目的费效比为 220 美元每生命年。在敏感性分析中显示其价值。在急性心梗发病后的戒烟干预项目中，尽管每 1 000 名纳入研究的吸烟者中只有 3 名有吸烟史者(预计为每 100 名中有 26 人)，每生命年至少节约 20 000 美元，或者项目中每个吸烟者花费 8 840美元(基线估计 100 美元)。这些干预措施在其他高危的心血管病人中也有相似的效益。

(三)运动

关于运动预防冠心病方面的信息是相当少的。然而，Jone 和 Eaton 通过运用决策分析模型来研究运动的费效比。这些研究者建立 35～74 岁不运动的男性和女性研究队列。假设与不运动行为相关的心脏病的危险性为 1.9，如果 10%的人开始有规律行走项目，每年可以节省 56 亿美元。相应的，如果所有不运动者开始有规律行走的话，可以节省 43 亿美元。据基线假设，对 35～64 岁的男性和 55～64 岁的女性，行走对他们是有经济学效益的。据估计，发现步行对相对危险阈值的总体经济效益为 1.7，而对于那些自愿步行，即使在最有利的成年人相对危险仅 1.15。

(四)控制糖尿病

糖尿病是心脏疾病常见和重要的危险因素。血糖的控制与相应的并发症密切有关。因此，对一个组织机构来说，HbA1c 水平被认为是保健质量的指标，理想的水平是低于 7%。然而，多数糖尿病患者的血糖控制没有达到这个水平。

从经济学角度来看，血糖控制也是很重要的。成年糖尿病患者血糖控制的水平与卫生保健支出有关。一个大规模的由健康维护组织开展的一项成年糖尿病患者的观察性研究发现卫生保健支出与 HbA1c 的水平有很强的相关性。HbA1c 水平上升 1%，使卫生保健支出增加 7%。因为这些患者需要更多的卫生服务，并使医疗支出大幅增加。

例如，合并高血压与心脏病的糖尿病患者，在调整了年龄、性别和其他慢性病后，当 HbA1c 水平从9%上升至 10%时，在 3 年中将多花费 40 000 美元。

加强血糖控制的干预可以减少微血管的并发症。但要产生这些效益需要有资金投入，因为干预方式包括加强密切监测，加强患者的教育，频繁的电话联系，更多的临床随访和较高的药物成本。

对于 1 型糖尿病，糖尿病的控制和并发症的试验(DCCT)可最好地显示干预所带来的益处。显示强化治疗可以减少 50%～75%的眼底病、肾脏病及神经病发生或发展的危险性。它的一项经济分析显示，对每生命年来说，强化治疗比常规治疗要花费 30 000 美元。然而，考虑到强化治疗所获得的，经过费效比的计算每生命年可节约28 661美元的投入。按生命质量调整后，这种强化治疗的成本是每 QALY 19 987 美元。

有关 2 型糖尿病规模最大、时间最长的一项研究(UKPDS 研究)显示，加强血糖控制可降低发生眼底病及肾脏病的危险性，并可能减少神经病的发生。这项研究及其他研究均显示出对 2 型糖尿病强化血糖控制对经济学的作用。强化治疗使这些患者的卫生保健的成本翻了 1 倍，其中部分将因并发症发生数的下降减少的花费而抵消。强化治疗的费效比为每 QALY 16 002 美元。

(五)降压的筛检和治疗

高血压是卒中、缺血性心脏病、心衰和终末期肾病的危险因素。JNC 第 6 报告详述了目前有关高血压的预防、检测、评估和治疗方面的知识。在美国，根据 1995 年的美元汇率，高血压筛检和治疗花费了 237 亿美元，包括 67 亿美元因工资损失和生产力降低的间接成本。高血压并发症的花费将会更高。由于筛检和治疗高血压，减少了血管事件的发生，这部分抵消了成本，产生了很好的费效比。

10 多年前斯坦福的研究者们发表了一篇显示筛检价值的文章。结果表明筛检在对所有年龄的男性和女性患者都有很好的经济学效果。在医学中，同其他干预措施相比均有更好的费效比。男性及老年人比其他人群有更好的费效比，因为他们更可能患高血压。根据 1990 年美元汇率，对60 岁的男性患者费效比为每 QALY 8 374 美元。对 20 岁女性患者，高血压筛检具有的费效比最低，为每 QALY 44 412 美元。在敏感性分析中，当医疗成本增加及疗效下降时费效比变小。

其他的研究者也检验了高血压确诊后治疗的费效比。在这个领域，经典的研究手段是使用计算机模拟法，冠心病政策模型，来检验不同的降压治疗的费效比。降压和降脂的效果是通过荟萃分析来评价不同药物的临床试验而得出的。CHD 政策模型是基于 Framingham 心脏研究，计算出这些药物降压或降脂的程度对冠心病发病率的影响。他们特别关注不同降压药对年龄为 35～64 岁，舒张压高于 95mmHg(12.7kPa)及无冠心病患者的作用。按 1987 年美元汇率，同没有治疗者相比，普萘洛尔可节约成本每生命年 10 900 美元，氢氯噻嗪为 16 400 美元，哌唑嗪为 61 900 美元，卡托普利为 72 100 美元。在老年患者中的研究也发现高血压的治疗具有很好的经济学效果。

由于这项研究的发表，可选择的治疗明显增加。因有大量的降压策略，在选择对照组时遇到了困难。目前普遍使用较昂贵的降压药而不选择便宜的氢氯噻嗪是利益驱动所致，因此有评论家认为这是一种浪费。JNC 第 6 报告就建议利尿药和β受体阻滞药为一线治疗药。最近一项有关 JNC 指南的经济学分析显示同血管紧张素转换酶抑制药或钙通道阻滞药相比，为达到相同的降压效果，使用利尿药和β受体阻滞药要经济得多。然而，近期 HOPE 试验显示 ACEI 特别有效，它的好处不仅仅是控制血压。来自 HOPE 的一篇经济学文章显示 ACEI 抑制药并不需增加成本就能获得这种益处。

七、急性冠脉综合征

(一)冠心病监护

急性心肌梗死患者经常伴发需紧急干预的威胁生命的并发症，因此，急性心肌梗死的标准治疗是将患者收入冠心病监护病房。监护病房的费用非常昂贵，只有少数患者能够从监护病房的先进性能中受益。可以运用经济分析法来显示这种针对特殊患者分诊方法的价值。(见第 51 章及第 52 章)。

为了说明这个问题，Tosteson 等使用了12 319例因急性胸痛急诊患者的临床资料和资源利用信

息。他们比较了冠心病监护病房和具有中央心电监护和专门医护人员的中等级别病房在检测与处理并发症方面的差别。关于冠心病监护病房的效益的信息是零碎的，特别是存在相同诊治能力替代病房的情况下。根据多中心胸痛研究的资料，笔者估计，同冠心病监护病房相比，收入中等级别病房的急性心肌梗死病人的死亡率较冠心病监护病房高15%。根据这个假设，收入冠心病监护病房的价值取决于患者的年龄和患有急性心肌梗死的可能性。根据1992年美元的汇率，55～64岁的老年患者有1/100的可能性发生心肌梗死，收入冠心病监护病房费效比每生命年为140万美元；如果同样的患者发生心肌梗死的可能性是99%的话，费效比为每生命年15 000美元。当发生心肌梗死的可能性超过20%的时候，费效比低于75 000美元每生命年。对年轻患者来说，由于发生威胁生命的并发症的可能性较小，冠心病监护病房费效比不太有利。

(二)再灌注治疗

把溶栓疗法治疗疑似急性心肌梗死疗效信息，转化为干预治疗的经济学价值。由于两个最大、最早的溶栓治疗试验都使用链激酶，早期的经济学评价集中于这种药物。

在1992年，发表了一项与没有使用链激酶治疗组对比，使用链激酶试验的费效比分析。研究者主要关注有疑似急性心肌梗死的老年患者的治疗，通常对此类患者使用溶栓治疗多不积极。根据GISS-1和ISIS-2的资料，发现溶栓疗法在老年患者中的相对益处降低，但风险却增加了。但同年轻心梗患者相比，老年急性心肌梗死的相对风险要高得多。心梗较高风险的相对减少抵消了并发症的较高风险。决策分析显示，在一系列关于效益和风险的假设中，溶栓治疗有很好的经济学效果。在考虑了治疗成本，并发症和存活者的长期卫生保健，对80岁的患者来说，与其他常规内科治疗相比，溶栓治疗的费效比为每生命年21 200美元。笔者对年轻患者也得出相似的结论。几个研究都有相似的结果。一项分析认为溶栓疗法可能更加节约，因为它减少了再次入院。

作为链激酶的替代品，组织型纤溶酶原激活药(t-PA)较链激酶更贵但更有效。通过t-PA的应用来研究它的边际效益是否足够大而超过它的边际成本。GUSTO试验的研究者进行了一项亚研究专门说明这个问题。在GUSTO的亚组中，研究者收集了关于资源使用的详细信息。他们发现两个治疗组在纳入试验后1年内，资源的使用上都很相似。治疗组的平均住院时间为8d，包括在重症监护室的平均3.5d。在开始住院后，治疗组有相似的冠状动脉旁路移植术(CABG)(13%)和经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)(31%)的发生率，总的来说，一年的卫生支出，不包括溶栓剂的不同，用t-PA治疗的每个患者是24 990美元，而使用链激酶的花费为24 575美元。不同疗法成本的主要区别是药物的花费：t-PA为2 750美元，链激酶为320美元。初步分析显示，对t-PA组来说，第1年后成本没有增加。基于GUSTO的结果期望寿命的估计，t-PA治疗组增加的期望寿命为0.14年。根据这些估计，笔者推断使用链激酶代替t-PA的治疗组的费效比为每生命年32 678美元。这个费效比随患者发生梗死的部位和年龄而变化。总的来说，年轻患者和低风险患者具有更高的费效比。例如，<40岁的下壁心梗患者，接受t-PA治疗的费效比为每生命年203 071美元，而超过75岁前壁心梗患者的费效比为每生命年13 401美元。一项独立于GUSTO试验分析得出了相似的结论。与其他新药物的比较是否优于t-PA还需要更有说服力的证据。

随机对照试验的资料显示，与药物溶栓相比，PTCA或置入支架的经皮冠脉介入疗法对ST段抬高型急性心梗的效果更好。基于早期研究的经济学分析显示急诊血管成形术降低死亡率而不增加成本。在这个领域的重要问题是它发展得太快了。成本和技术的变化要求尽快的获取近期的资料，以形成新的相关经济学模型。最重要的技术变化是冠脉内置入支架治疗急性ST段抬高型心梗，在PAMI-STENT研究中就有该种治疗方法；900例病人随机分配到早期支架置入组和球囊扩张组。经6个月内，支架组需要靶血管再次血运重建者较少，但死亡率无统计学意义的增加但再梗死也无统计学意义的下降。支架治疗的医院成本为2 000美元或更高，主要归因于支架的额外成本。在1年内，因减少的随访次数从而使额外成本减少了一半。随着接受再灌注治疗患者出院加快的方案，成本和效果间的平衡会发生变化。

(三)抗凝药

阿司匹林可降低急性冠脉综合征患者的死亡率和发病率。因为这种疗法显著的疗效和成本低廉,在主流的期刊上,没有发表关于阿司匹林治疗急性冠脉综合征的正式的经济学分析。ISIS-2试验发现在疑似急性MI的患者中,每1 000个患者阿司匹林可减少25例死亡。另外,在ISIS-2中,阿司匹林治疗1个月可减少了卒中和再梗死的风险。阿司匹林减少了10/‰的再梗死和3/‰的卒中。避免了的并发症的发生可以转化为成本节约,因而,阿司匹林被认为是占主导地位的治疗方法。

有关肝素治疗急性心肌梗死也无经过正式的经济学分析评估,因为肝素治疗急性心梗并未显示比阿司匹林有更大的益处。并且,阿司匹林加上肝素作为不稳定型心绞痛住院患者的标准疗法。一项关于不稳定性心绞痛研究的荟萃分析发现,肝素治疗仅稍优于阿司匹林。考虑到肝素治疗效果的不确定,只有当它能降低成本的时候,才有可能成为推荐的疗法。在这种情况下还没有研究证明肝素在经济学方面的优势。

在CURE研究中使用抗血小板药物氯吡格雷治疗12 562例不稳定性心绞痛或非ST段抬高心梗患者,使致死性心肌梗死或卒中减少了2.1%。

新的药物还在快速出现。例如,新出现的低分子肝素为治疗不稳定型心绞痛的有效药物。昂贵的成本和显著的疗效使它成为经济学分析的理想药物。Mark等人对ESSENCE试验中的一组患者进行了一项经济学分析。用低分子肝素克赛治疗的患者在入院初期阶段的资源利用较少,这种效果持续了30d,使用克赛所节省成本为1 172美元。研究者推断,同普通肝素相比,克赛既能改善重要的临床结果,又能比使用heparin更节省成本,使它成为一种优秀的治疗药物。

使用单克隆抗体片断对抗血小板受体糖蛋白Ⅱb/Ⅲa抑制药的治疗在增长。高危患者在接受冠状动脉血运重建时,使用该种药物可降低死亡,急性心梗或冠脉血运重建的短期风险。EPIC试验中的一项经济学比分析显示,在住院的初期阶段,对高风险患者使用这种疗法可使每位患者平均节约622美元。经过6个月的随访,这种疗法使再次住院率减少了23%($P=0.004$),重复血管重建术的使用减少了22%($P=0.04$),每位患者平均节省了1 270美元($P=0.018$)。如果这种药物的成本低于1 270美元,这种治疗就既有效又节省成本。

RESTORE研究发现,急性冠脉综合征患者在接受冠脉成形术时,特瑞法班能降低早期与血管急性闭塞相关的心脏事件。经济学分析显示使用特瑞法班并没有使医疗成本增加。一项正式的费效比分析显示,在高危患者接受冠脉成形术过程中,使用血小板糖蛋白受体Ⅱb/Ⅲa拮抗药可提高经济效益。

这些研究都没有直接检验在急性缺血综合征患者中使用这种疗法的效果。PURSUIT试验对此有专门研究,在这项试验中,10 948例急性冠脉综合征的患者随机分为eptifibatide组和安慰剂组,分析显示在积极治疗组中,在30d内,死亡率和急性心梗绝对降低1.5%。在美国,一项有9 461名患者的经济学分析证实,在除去了药物成本后,两种方法的成本相近。在美国PURSUIT中的边际费效比为每生命年16 491美元和每QALY 19 693美元。值得注意的是在PURSUIT试验中,只有在接受介入治疗的患者中使用eptifibatide才能临床获益,同时降低费效比。

(四)在非ST段抬高型急性冠脉综合征中介入治疗法和保守疗法的比较

近有研究发现不稳定型心绞痛或非ST段抬高型心梗的急性冠脉综合症患者早期接受有创检查及介入治疗其疗效优于根据运动负荷进行分层的保守治疗策略。TACTIAS TIMI-18发现介入治疗效果更好,保守疗法的一级终点为19.4%,介入治疗的一级终点为15.9%。开始介入治疗的花费要多一些,但在6个月后这种差别仅为586美元(95% CI: \$1 087～\$2 486)。基于期望寿命的估计,介入治疗每生命年的成本为12 739美元,依据模型的假设,它的范围是8 371～25 769美元。

(五)β受体阻滞药治疗

β受体阻滞药减少急性心梗后的死亡率。Goldman等进行了最广泛地引用了有关β受体阻滞药治疗的费效比经济学分析,它使用的资料来自文献,他们估计β受体阻滞药治疗,使心梗后

1～3年相对死亡率减少25%，4～6年相对死亡率减少7%。他们评估该项疗法的费效比是根据这种获益不能持续6年的假设。根据1987年美元汇率计算。研究者根据可能的死亡率将患者分为低、中、高三组，分别为1.5%、7.5%和13%。费效比与患者潜在的危险性高度相关。对于一位45岁低危险组的的男性，费效比为23 457美元；如为中等危险，为5 890美元；而为高危险组则为3 623美元。

（六）血管紧张素转换酶抑制药

几个大规模的随机试验证实，急性心梗发生后使用血管紧张素转换酶抑制药可降低心功能不全的发生。SAVE研究为一项随机研究，对射血分数不超过0.40的前壁心梗存活者使用卡托普利，Tsevat等根据SAVE研究中的资源利用、生存率与生存质量有关健康信息对此项治疗的费效比进行经济学分析。研究者保守的估计为卡托普利的效益不能持续4年。这个试验发现卡托普利使3.5年的生存率提高40%。根据1991年美元的汇率，50岁组患者的费效比为每QALY 60 800美元，80岁组患者的费效比为每QALY 3 600美元。McMurray等也发现血管紧张素转换酶抑制药是心梗后经济效果最好的干预治疗。

（七）康复

在一个决策分析的模型中，Ades等研究了在急性心梗发病后锻炼和二级预防在心脏康复中的费效比。这项费效比分析结果为每生命年所花费的美元数，是结合了已发表的随机试验有关心脏康复后的死亡率结果，心梗后人群长期生存率的流行病学资料的研究，以及心脏康复的收费和住院成本的研究。心脏康复试验的参与者期望寿命增加0.202年。在1998年，心脏康复和运动试验的平均成本为1 485美元，使每个患者再住院的平均成本减少了850美元。在20世纪80年代晚期，每生命年的费效比价值为2 130美元，而在1995年为每生命年为4 950美元。一项敏感性分析也支持这些结论。

八、血运重建治疗

（一）社会负担

血运重建，不管是通过CABG还是PCI，尽管能使某些患者的生命延长，是一种较昂贵的治疗心绞痛的方法，在1999年，571 000例CABG和1 069 000例PCI都是沉重的社会负担。在1979年后，CABG以253%的速度增加；在1987年后，PTCA以372%的速度增加。需要注意的是，这些数据虽然被广泛引用，但它们还是很粗略的。总成本还是未知的，但是如果CABG的花费为20 000美元和PCI的花费为10 000美元的话，那么在美国每年的花费就要超过100亿美元。

（二）成本的差异

有一系列关于血运重建成本差异的研究。在几个机构中，冠脉手术或血管成形术只有一部分的成本差异归因于患者水平和术者水平。成本差异与并发症密切相关。例如，一项来自Emory大学的研究发现，根据1990年的美元汇率，冠脉手术在医院的成本如果没有并发症为16 776美元，有一项并发症者为17 994美元，有三种并发症为23 624美元，五种或以上并发症者为50 609美元。在一项来自Duke大学的研究发现，成本差异与外科医师有很大的关系。来自Cleveland Clinic，Emory大学和其他机构的资料显示并发症是较术前或术中治疗更能造成血管成形术的成本差异。冠脉成形术后而需急诊旁路移植手术者是决定医院成本的重要因素。然而，当住院天数加入模型时，能更好地解释成本的差异。

住院时间代表了一个总的变量，它包括许多可及不可测量的变量。当它在模型中与其他变量一起进行研究时，混淆或模糊临床变量对成本的影响。这种问题在单个机构中是很明显的。在不同的地域及规模较大的机构中，可发生更大的差异。医疗救助的资料显示医院水平与冠脉手术成本的差异有关，此外，地域和其他因素与血管成形术成本差异有关。然而，解释多个不同机构成本差异的能力是有限的。

随着医疗技术及其应用的快速进步，对手术的成本及费效比变得更加复杂了。并且，服务流程图和其他以提高效率的努力，使并发症和住院时间明显减少，降低了成本。与结果有关的临床研究并没有公布这些进步，费效比分析也不能完全反映医疗技术的进步和提供医疗服务的高效率。

由于动脉桥血管大量的使用，麻醉和体外循环的进步及微创冠脉手术的应用，冠脉手术在近几年取得了很大的进步。按照1996年的美元汇

率，1988－1996年在Emory大学有12 266位患者接受冠脉旁路移植手术。在这段时期，患者的病情更重，特别是患有高血压、糖尿病、陈旧性心梗和射血分数降低的患者增多。死亡率有降低趋势，从4.7％降至2.7％；考虑到在此期间内疾病严重性增加；死亡率有显著的下降（差异比每年0.9，P＝0.000 1）；Q波型心梗从4.1％下降至1.3％（P＜0.000 1）；平均住院成本从22 689美元降至15 987美元；术后平均住院时间从9.2d降至5.9d。考虑到其他变量后，每年的成本还是减少了1 118美元，每年的住院时间减少了0.55d。新近取得的进步是心脏不停搏冠脉手术的应用。在SMART试验中，200位患者随机分为心脏停搏和不停搏手术，结果显示，心脏不停搏冠脉手术以更低的成本获得了更好的结果。

PTCA技术也有明显进步，特别是冠脉支架的应用。随着支架程序有较好的发展对充分抗凝的要求降低。在支架加上噻氯吡啶或氯吡格雷治疗的时代，如同充分抗凝时期比，支架并不增加介入治疗的成本。在这方面，Peterson等人的研究显示在1995－1996年，109名患者接受球囊扩张血管成形术的住院成本为10 219美元。从1993－1995年，在64名患者接受PTCA和支架置入加上华法林治疗的成本为15 793美元，在217名患者接受支架加上噻氯吡啶治疗的成本为13 065美元。1990－1997年，在Emory大学有17 399位患者接受了PTCA治疗，死亡率变化不明显从0.63％变为0.88％（P＝0.84）；Q波型心梗发生率从0.68％降至0.24％（P＝0.035）；急症冠脉手术从3.5％降至1.56％（P＜0.000 1）；平均住院成本从9 816美元降至7 442美元（P＜0.000 1）；术后平均住院天数从2.81d降至2.00d（P＜0.000 1），显示出介入治疗的进步。

对一些技术进步进行经济学分析。在STRESS试验中，比较了支架和球囊扩张术。在这个支架使用的相对早期评价中，再次血运重建及再狭窄只有轻度下降，但对生存率没有影响。由于住院时间的延长和充分抗凝血药的治疗，使得支架的成本较高。支架使用将超过球囊扩张术的运用，因为它们的住院时间相似，同时支架可减少再次血运重建手术次数，而使支架成本的下降。一篇纯理论的文章提示，如一项成本在1 000美元以内并可使再狭窄率下降50％的冠脉成形术能够获得每QALY为16 000美元的费效比。药物支架的使用在预防再狭窄方面有很大的优势。在2003年，有望得到有关药物支架研究的费效比分析结果。

（三）冠脉手术和药物治疗的比较

在20世纪70年代晚期和80年代初期所进行的3个大规模的临床试验中（见第55章及第58章），将冠脉手术与药物进行了比较。但是这些试验在设计中，都没有成本估计和费效比分析。先前Weinstein和Stason进行了较详细的决策分析研究，研究了冠脉手术的费效比。成本包括这些手术，心绞痛和以后发生心梗治疗的费用。CABG可延长2支冠脉病变患者未经调整的期望寿命0.6年，对左主干病变者为6.9年。对单支病变者，手术减少心绞痛的发作从而提高了生活质量。对于严重心绞痛的患者，每QALY的CABG的费效比的范围为从左主干病变的3 800美元到单支病变的30 000美元。

（四）冠脉手术和经皮冠脉介入疗法的比较

在Weinstein和Stason的文章发表8年后，Wong等运用决策分析模型比较了CABG和PTCA的费效比。这篇文章是出现在PTCA已普遍运用时，但在支架时代前，此时比较PTCA和CABG随机对照试验的结果尚不知晓。这个模型预测接受PTCA治疗的患者比接受CABG治疗患者需要多次血运重建术，但是他们的长期成本却是相近的。双支病变且适合PTCA时，PTCA是CABG的合理的替代疗法。即使在3支病变的患者中，旁路移植手术也仅比血管成形术稍好。

在20世纪80年代末至90年代初先后有6项随机研究比较了CABG与PTCA作为第一次血运重建的治疗策略。在降低死亡率或心梗发生率方面，除了几个研究显示在糖尿病患者冠脉手术效果更好外，并无差别。但CABG后所需再次血运重建次数少。在美国进行的EAST和BARI研究，在阿根廷进行的ERACI研究，在英国进行的RITA研究及在德国进行的GABI研究均作了成本分析。

在EAST试验中Weintraub等检验了住院时及3年的成本，患者随机分配到冠脉手术和血管成形术组中。虽然住院手术的成本比扩张术要

高,它们的3年成本却没有差别。这是因为很多接受扩张术治疗的患者需要多次血管成形术治疗。

BARI是一项有1 829位患者参加的多中心研究,包含934名患者的经济成本和生活质量的前瞻性信息。血管成形术的初始成本为21 113美元,冠脉手术的初始成本为32 247美元($P<0.001$)。然而,到了5年的时候,成本变得相近了,扩张术的成本为56 225美元,手术的成本为58 889美元($P=0.047$)。在两种疗法中,这成本都是惊人的高,并且相互重叠。BARI试验证实CABG在治疗3支病变的糖尿病患者时比PTCA效果要好。

欧洲2个有关PTCA和CABG随机试验都包括了经济学终点。有1 011位患者参加的RITA试验和有358位患者参加的GABI试验。在GABI试验中CABG和PTCA的初始手术成本分别为16 562美元和5 000美元。在1年后,作者发现在CABG组中累积成本增加很少,而PTCA组的累积成本增加较多,为11 250美元。在RITA的试验中,也发现了类似的结果,虽然CABG组的初始成本较高,但是2年后PTCA组的累积成本是CABG组的累积成本的80%。在ERACI的试验中也发现,CABG组的3年成本要高于PTCA组,但是住院成本的差别却缩小了。

除了在BARI试验中涉及到糖尿病的治疗,目前任何的试验中都没有足够的资料来进行PTCA和CABG费效比的经济学分析,因为临床症状的差别需要效用评估。这很必要,因为如果生存率没有差别,仅有存活年数是结果测定的指标,决策的制定就仅基于成本了。进行PTCA和CABG的比较时,有3个重要的试验,分别是在欧洲和以色列的ARTS,阿根廷的ERACI Ⅱ和在欧洲和加拿大的SoS。在ARTS试验中,在两组患者有相似的死亡率,但在PCI后需更多的血运重建手术。平均住院成本,CABG为13 638美元,PCI为6 441美元,相差4 212美元($P<0.001$)。在PCI组中由于需多次血运重建治疗,这个差别逐渐缩小,一年的成本分别为,CABG组为13 638美元,PCI为10 665美元,差别为2973美元($P<0.001$)。在SoS试验中,PCI组1年的死亡率为2.5%,而CABG组为0.8%($P=0.05$)。死亡率或Q波型心梗的差别不大。在PCI组有更多血运重建治疗。在效用方面,6个月或1年时间组没有明显的差别,QALYs也比较相似。CABG初始住院时间较长(12.2d vs 5.4d,$P<0.001$),初始住院成本也较高。在1年时,差别逐渐缩小,但CABG组的还是保持了较高的水平。

(五)PTCA和药物的比较

过去Wong等对PTCA和药物治疗的费效比进行研究,如同前面已提到是关于PTCA和CABG比较。这项研究认为对伴有严重心绞痛或明确心肌缺血证据的单支病变患者,用血管成形术的费效比很好。在三个随机试验中(分别为ACMR,AVER和TRITA Ⅱ)也进行了PTCA和药物治疗的比较。所有结果都认为PTCA治疗后心绞痛的发生较少。AVER和TRITA Ⅱ中发现血管成形术后有更多的心脏事件的发生。然而,这些试验规模都很小,因包括大量的低风险患者,对硬指标检验力度不够。它们都没有包括正式的成本和费效比分析。正进行的COURAGE试验,有2 500名高危的患者参加,所有患者均接受最好的药物治疗,被随机分配到PTCA加药物组治疗和单独的药物治疗组。COURAGE组通过直接患者偏好的效用估计方法进行了正式的费效比分析。

九、电　生　理

(一)患者监护

监护包括多种方法,包括有Holter监护,心脏事件纪录和医院监护。在由Kinlay等进行的一项随机研究中,通过随机交叉研究比较了心电记录和48h监护的差别,共纳入43位有心悸的患者,事件记录在提供诊断性心电图记录的可能性是48h监护的2倍。事件记录较连续监护节省更多的成本。

(二)可置入型心脏自动除颤仪(AICD)

AICD已经被广泛地用来预防高危患者的猝死(见第38章)。在随机对照试验中运用决策分析模型研究了这种疗法的费效比。Kupersmish等使用决策分析模型研究了AICD放置的费效比。这些研究者的模型是基于218位有临床特征及第一次出院时间明确的患者。所有患者都接受

电生理检查。作者假设如没有AICD时，第一次电击的时间就是死亡的时间，并将其与观察到的死亡率进行比较。成本是根据医疗保险的收费价目表。每生命年的费效比是31 100美元。射血分数低于25%及≥25%时的费效比分别为每生命年44 000美元和27 200美元。在这项研究进行时AICD已得到了广泛的应用，并使每生命年的费效比减少到25 700美元。

Owens等也建立了一个决策分析模型，但是它的结构不同，问题也有些不同。特别是，在较高和中等风险的患者中，运用一个很细致的模型对AICDs与胺碘酮在中高危患者中的疗效进行比较，这一模型包括源于文献的事件发生率及根据在加利福利亚州公布的成本率而估计成本。在高风险组中，如果AICD使总死亡率减少20%，那么AICD的边际费效比为每QALY 74 400美元。如果AICD使总死亡率下降40%，AICD的边际费效比为每QALY 37 300美元，其结果与生活质量相关的假设一致。Larson和Kupperman等也运用了决策分析模型。这些研究得出的AICD的费效比较Owens等研究中根据1995年美元汇率得出的每生命年30 500美元和47 700美元要好。然而，Owens等认为抗心律失常药物胺碘酮的费效比更好。

在一个由Wever等进行的小规模的随机试验中，60位心梗后猝死幸存者随机分配到AICD组和根据电生理检查结果选择抗心律失常药物治疗组。有15位患者死亡，4例在AICD组，11例在依据电生理检查结果选择治疗组($P=0.07$)。AICD和药物治疗组相比，早期置入AICD的费效比为每生命年11 315美元。如果将生命质量的指标也考虑在内，AICD早期置入费效比更好。

在Mushlin报道的在美国进行的MADIT随机试验中，包括有181位患者，比较了AICD与常规治疗的费效比。医院成本的估计是根据医院收费帐单UB92公式，并使用医院特殊的成本收费率将其转化为成本。相应的医师成本的估计是基于医疗保险的全国性研究的声明据DRG中医师成本和医院成本的比例估计出来。附加的专业成本通过医疗保险中RBRVS的支付率来估计。MADIT包括试验初期的心外膜置入电极及以后的心内膜置入电极。在4年的随访后，发现打折后的生存时间在AICD组为3.46年，在常规疗法组为2.66年，其边际费效比为每生命年27 000美元。如果所有患者都是心内膜置入电极，结果很可能会更好。这些结果都为AICDs良好的费效比提供了有力的证据。

MADIT-Ⅱ研究的公布则进一步扩大了AICD的应用，AICD可使射血分数为30%或以下的急性心梗患者在梗死后20个月的死亡率降至14.2%，而常规治疗者为18.4%。据估计，该研究可使AICDs的使用量翻倍。当然，这是很昂贵的(每次手术50 000美元，100 000次手术将花费50亿美元)，其经济学结果还没有得到完全的研究。

(三)射频消融术

射频消融术(radiofrequency ablation，RFA)可以治愈室上性心律失常，可能取代过去的治疗方法(见第36章)。Kalbfleisch等在一组小规模患者中验证了此观点。15例房室结折返型心动过速患者，尽管药物治疗仍有症状，接受了射频消融房室结改良手术，他们计算出射频消融术的花费并同术前药物治疗的费用比较。心动过速所致症状的持续时间和发作频率，术前分别为(16±9)次/年和每月4.5次±6次。15位患者中，14位只需一次诊断性检查，并治愈房室折返性心动过速，有1位患者需2次手术，所有患者在出院前都接受电生理检查以验证手术的短期效果。平均的住院时间为3d±1.5d，根据1991年的美元汇率，费用为(15 893±3 338)美元，包括医院和医生的费用。所有的患者手术均成功，无需抗心律失常治疗。15位患者在手术治愈房室折返型心动过速前的医疗成本估计为每人每年7 651美元。尽管规模较小及计算成本的方法不是最合理，这项研究反映了RFA的明显优势。一项来自澳大利亚运用相似的成本计算方法研究RFA与长期服药治疗房室折返型心动过速，再次显示出RFA的优势。RFA组与手术治疗组各有20位患者，药物治疗组有12位患者，分组不是随机的。结果显示RFA比药物治疗方法更好。手术治疗比RFA稍好，但成本却高得多。

Hogenhuis等建立了一个更加成熟的模型。Wolff-Parkinson-White综合征患者分为4组：①有过心脏骤停；②伴有血流动力学改变的阵发性

室上性心动过速或心房颤动(PSVT/AF)；③不伴有血流动力学改变的PSVT/AF；④无症状。研究者建立费效比分析法检验了5种临床处理策略：①观察；②观察到心脏骤停提示需要手术；③无创性监测指导下首选药物治疗；④首选RFA治疗；⑤首选外科手术消融治疗。建立一个模型，其包括发生心脏骤停，PSAT/AF，药物副作用，手术相关的并发症和死亡率的危险性，药物和RFA的效率和成本。假定RFA在防止心脏骤停和心律失常的总效率为92%。模型预测经RFA治疗患者的期望寿命不差于其他方法。对心脏骤停的幸存者及伴血流动力学改变的PSVT/AF患者，模型显示RFA能够延长生命且花费较低。对有PSAT/AF而不伴血流动力学改变者，RFA的边际成本的范围由20岁组的每QALY 6 600美元到60岁组的每QALY 19 000美元。然而，对无症状者，RFA成本为20岁组的每QALY 174 000美元至60岁组的每QALY 540 000美元。

(四)起搏器

有关起搏器费效比的资料还是个空白。即使起搏治疗不是最主要的治疗方法，发生传导阻滞时起搏治疗可挽救生命而有明确的使用指征，很少有人怀疑其费效比(见第32章)。很多努力是关于资源使用的问题。Stamato等进行了一项成本最小化的研究，其中，在导管室置入起搏器的成本与收费低于在手术室中进行。使用Suttonhe和Bourgseois应用决策分析模型，进行了双腔DDD与单腔VVI的费效比分析。

在10年间，一个计算机模型在5类患者中计算了房颤、停搏、最终残疾、心衰和死亡的发病率和患病率：①病态窦房结综合征行VVI起搏治疗；②使用DDD起搏治疗病态窦房结综合征及房室传导阻滞；③首选DDD起搏治疗病态窦房结综合征；④使用VVI起搏治疗房室传导阻滞再升级到DDD起搏治疗；⑤首选DDD起搏治疗房室传导阻滞。DDD起搏治疗病态窦房结综合征和房室传导阻滞，生存率与生活质量都得到了改善。并且，从长期使用看来，DDD要更加便宜，因其节约了大量的随访费用，随访花费常超过起搏器本身费用的数倍。对合适的病人，DDD起搏模式要优于VVI模式。现正努力建立指南以确保起搏器的合理应用。

(五)心房颤动的治疗

房颤的主要风险是栓塞所致的卒中。Gage等运用决策分析模型研究了抗凝治疗的费效比。他们从非瓣膜病房颤抗凝治疗试验中获得副作用的发生率。他们从一项荟萃分析发现阿司匹林可使缺血性卒中发生率下降22%，根据5个房颤研究的协作分析，发现华法林可降低68%的缺血性卒中。通过与74位房颤患者的访谈，运用时间消退模型处理3种严重程度的卒中以及每日使用华法林或阿司匹林治疗从而获得了效用评估。根据文献估算成本。对中等危险程度发生卒中的患者(如房颤患者伴有一项卒中危险因素—包括有卒中史，短暂脑缺血发作，高血压，糖尿病或心脏病)，同阿司匹林相比，华法林治疗的费效比为每QALY 8 000美元(为200～30 000美元)。使用华法林和阿司匹林治疗比不治疗要好。对低风险发生卒中的患者(如孤立性房颤)，华法林治疗的质量矫正后的期望寿命为6.7年，阿司匹林治疗的期望寿命为6.69年，而不治疗的期望寿命为6.51年。对普通患者，华法林治疗的边际费效比超过阿司匹林每QALY 370 000美元。如低危病人卒中的年发生率为0.5%，华法林治疗将花费每QALY 66 000美元，阿司匹林治疗要比不抗凝治疗要好。

瑞典学者Gustasson等运用决策分析模型发现抗凝疗法优于不抗凝。英国学者Lightowlers及McGuire应用决策分析模型发现在高风险组患者中，抗凝治疗有很好的费效比，优于不抗凝。

近期的研究集中于复律，抗心律失常和抗凝疗法。Eckman等根据一位65岁非瓣膜病性房颤男性患者建立了决策分析模型。复律后联合使用胺碘酮和华法林是最有效的方法，与不治疗相比，可得到2.3 QALY。复律后联合使用胺碘酮和阿司匹林，边际费效比为每QALY 33 800美元；不使用胺碘酮的费效比为每QALY 10 800美元。Catherwood等建立了一个综合多种治疗策略相似的模型，涉及复律后阿司匹林、胺碘酮和华法林的使用。复律治疗优于不复律治疗。对高危卒中患者(每年5.3%)，只复律不联合用药，如复发再复律并加用胺碘酮治疗，同复发后只用华法林治疗模式相比，这种治疗模式的边际费效比为

每QALY 9 300美元。这种方案也适用于中等危险度的患者(每年3.6%),但是费效比较高,为每QALY 18 900美元。对低风险度的患者(每年1.6%),复律后加阿司匹林治疗是常采用的方案。在近期公布的有4 060位患者参加的AFFRIM试验,对复律治疗良好的费效比提出了质疑,在该研究中,患者被随机分配到心律控制组和心率控制组,随访了3.5年,从预防致死性及非致死性事件和生活质量方面看,控制心律较控制心率无优势。

假如仍有理由考虑房颤复律,应同时考虑到为避免复律前长时间的抗凝治疗,经食管超声所起得作用。Seto等运用决策分析模型对此进行研究。研究了3种策略的费效比:①根据经胸心超常规治疗,复律前服用华法林1个月;②首选经胸心超再行经食管心脏超声如未发现血栓则早期复律;③首选经食管心脏超声如未发现血栓则早期复律。在后两种方案中如发现血栓则用经食管心脏超声随访,如未见血栓就复律。所有的方案复律前均予抗凝治疗,复律后再行抗凝治疗1个月。从文献中获得期望寿命,效用,事件概率和成本的信息。第3种方案(成本,2 774美元;QALYS,8.49)优于第2种方案(成本,3 106美元;QALYS,8.48)和常规疗法(成本,3 070美元;QALYS,8.48)。这项研究显示出如经食管心脏超声未发现心房血栓发生卒中的危险性低于常规治疗,那么经食管心脏超声指导下的复律策略要优于常规策略。然而,如何最大程度减少复律前后卒中发生的问题还未得到最后的解决。

十、心力衰竭

(一)现状

在经济发达的国家,心衰是一个重要的医学问题。在美国,心衰的发病率为490万,每年新发病例550 000,每年有962 000人次因此住院。并且,从1979－1995年,因心衰而住院的患者以155%的速度递增。在1995年医疗财政管理机构为心衰向医疗机构支付了34亿美元。心衰是65岁以上患者中,最常见的因单一疾病而住院的疾患。据美国心脏病学协会估计,心衰每年直接和间接的医疗成本为232亿美元。

心衰与本章的其他内容不同,因为它是一个疾病过程,而不是单一形式的治疗或服务。因此,心衰的经济学和费效比研究必须作为一个过程来进行,然后再将这个过程分解开来分析。必须将心衰作为一个包含患者基础健康状态,基线持续医疗成本,随访及劳动力损伤的成本一个完整的过程来考虑。患者可能因心功能失代偿而住院,此时健康状况恶化并需更多的花费。应努力使患者恢复到并保持在基线的健康状况。最终,患者可能需心脏移植以逆转或部分逆转心衰,当然这也需要花费(见第26章)。

(二)地高辛

尽管已使用了200多年,地高辛治疗充血性心力衰竭的作用还是不确定。由于没有足够的临床资料,同样,费效比方面的资料也很有限。但是,Ward等建立一个关于有稳定型心衰患者地高辛撤药后的决策分析模型。地高辛撤药后的临床结果来自PROVED和RADIANCE研究。成本通过医院和医疗保险资料估计。结果包括治疗失败,地高辛中毒和医疗成本。在全国范围内,心衰患者中连续使用地高辛治疗可以减少185 000人次随访,27 000人次的急诊,137 000人次的住院,但也伴有12 500例地高辛中毒。每年净节省4.06亿美元(95%的可信区间,106万～82 200万美元)。敏感性分析显示,如果地高辛中毒的发生率不超过33%时,它具有很好的费效比。因此,在稳定型心衰的治疗中,地高辛疗法优于不用地高辛者。在一个大规模的随机对照研究试验中,验证地高辛对左室射血分数不超过45%的心衰患者的死亡率和住院率的影响,患者被随机分配到地高辛组(3 397例)和安慰剂组(3 404例),两组均合用利尿药和ACEI。结果显示,虽对死亡率没有影响,地高辛组的住院率为26.8%,而安慰剂组的住院率为34.7%($P<0.001$),地高辛可减少住院率。尽管不能进行费效比分析,Mark估计地高辛治疗至少不增加或节约成本。

(三)血管紧张素转换酶抑制药(ACEI)

系列临床研究证实ACEI在心衰患者中的使用有保持左心室大小(结构)和延长寿命的作用。在一项包括7 105例患者,32个临床试验的荟萃分析中,与安慰剂组的21.9%的死亡率比较,ACEI治疗组的死亡率为15.8%。这些试验都没有包括前瞻性的经济学评价。然而,却有基于这

些试验的决策分析模型。

Tsevat 等研究了心梗后 ACEI 的效果，在这段中回顾了它的结果。Glick 等根据 SOLVD 试验建立了一个决策分析模型，83 个医学中心的 2 569例有症状的射血分数不超过 35%的心衰患者参加了这个研究，随机分配到 ACEI 依那普利组或安慰剂组。经过 41.4 个月的随访后，依那普利使死亡率和住院率分别减少了 16%和 26%。成本是基于 1992 年美元的汇率进行估计的。对心衰患者，在短期内，依那普利治疗组远比安慰剂组疗效要好，在长期内，它具有更大经济学效应。在 SOLVD 研究过程中，依那普利治疗为每位患者大约节省了 717 美元。如患者终生服用依那普利，依那普利治疗为每位患者提供每 QALY 115 美元效用比。就像 Boyko 指出的一样，ACEI 的成本在发生变化。当这些药物更便宜时，它们的费效比就会更具有吸引力。

心衰治疗更常用的是 Paul 等根据 SOLVD 和 VheFt Ⅰ和Ⅱ试验建立的决策分析模型。这些试验包括的治疗模式有：①不使用血管扩张药的标准疗法（地高辛和利尿药）；②肼屈嗪与硝酸酯联合治疗；③使用 ACEI 抑制药依那普利。根据 3 个主要的随机对照试验资料评估治疗效果，死亡率和住院率，与标准治疗相比，肼屈嗪与硝酸酯联合治疗的费效比为每 QALY 5 600 美元。与肼屈嗪与硝酸酯联合治疗相比，依那普利治疗的边际成本为每生命年 9 700 美元。

在欧洲也应用决策分析模型技术研究 ACEI 的费效比。对轻度心衰患者，Kleber 等发现 ACEI 治疗具有费效比，但不能节省成本。然而，荷兰学者 van Hout 等发现 ACEI 治疗优于不用 ACEI 者。英国学者 Hart 等基于 SOLVD 研究也有同样结论。

（四）β 受体阻滞药

最近，β 受体阻滞药，尤其是卡维地洛，作为新手段加入到心衰的治疗方法中。4 个共有 1094 名纽约心脏病学会心功能分级为Ⅱ～Ⅳ级，左心室射血分数不超过 0.35 的心衰患者参加的随机试验，评估 β 受体阻滞药在心衰治疗中的作用，接受卡维地洛治疗组死亡率减少 65%（95%可信区间，39%～82%），因此试验提前终止。Delea 等建立了一个决策分析模型以评估心衰患者接受卡维地洛加常规治疗（地高辛、利尿药及 ACEI）或单独使用常规治疗的期望寿命和医疗成本。效益的估计是基于卡维地洛试验的结果，并假设卡维地洛有限益处持续 6 个月，临床试验的随访时间或扩展益处持续 6 个月，然后 3 年内逐渐减退。单独使用常规疗法时的期望寿命为 6.67 年，对于卡维地洛，分别是 6.98 和 7.62 年。心衰相关的医疗成本估计，常规治疗为 28 756 美元，对于卡维地洛治疗，假设存在有限益处和扩展益处，成本分别为 36 420 美元和 38 867 美元。假设存在有限益处和扩展益处，卡维地洛治疗时，每生命年的成本分别为 29 477 美元和 12 799 美元。因此，卡维地洛治疗的费效比在一个合理的范围，但不如 ACEI 更富有吸引力。

（五）疾病治疗方案

建立处理策略非常适用于心衰的治疗，例如，建立心衰诊所以改善治疗。评价治疗方案是相当困难的，因为：①建立合理的随机临床试验很困难；②对照组中治疗方案常受到干扰；③不同的医疗中心有内在差别，对多个研究点进行协作时有困难；④不同的医疗系统存在很大的不同。这些差异限制了它的推广。依据临床试验来评估治疗策略的结果常有困难，对随机试验也是如此。尽管如此，已有几个小的试验。

Rich 等建立了一个随机试验，评价在护士指导下的多方面的干预对老年心衰患者在出院 90d 内的再入院率，生活质量及成本的影响。干预包括患者及家庭的健康教育，有益于心脏的饮食，早期出院的计划，治疗方案的回顾和加强随访。在治疗组的 142 位患者中，有 91 位患者在没有再入院的情况下活过了 90d，而在对照组的 140 位患者中，仅有 75 位（$P=0.09$）。治疗组中有 53 位再入院，对照组中则为 94 位（危险率，0.56；$P=0.02$）。治疗组中因心衰而再入院的数量减少了 56.2%；在对照组，23 位患者有超过 1 次的再入院，治疗组只有 9 例。在 126 位患者的亚组中，治疗组中的 90d 时的生命质量较基线提高了。由于住院率的减少，根据 1994 年的美元汇率，医疗总成本在治疗组为每位患者 460 美元，进一步证实了治疗策略的优势。

Weinberger 等研究了因慢性病住院的 1 396 位患者，其中半数患有充血性心衰，将他们随机分

配到强化治疗组和常规治疗组。强化治疗组有更高的再入院率。这个似乎同前面结论相矛盾的发现，提示疾病的处理不能完全依赖于科学推论。

West 和 Kornowski 等研究了基于门诊医疗的疾病处理策略，而不是集中于已经出院的患者。在以色列学者 Kornowski 等的一项研究中，42 位年龄在 78 岁±8 岁纽约心脏病协会的心衰分级为Ⅲ或Ⅳ级的心衰患者，每周在家接受当地的实习医师及训练有素的医疗辅助人员的检查，分析其临床结果。比较他们在加入家庭医疗项目前后一年的结果。功能状态（从事日常生活的能力分为 1～4 级）从 1.4±0.9 升到 2.3±0.7（$P<0.001$）。每年总的住院率从 3.2%±1.5%降到 1.2%±1.6%，住院时间从每年 26d±14d 降至 6d±7d（$P<0.001$）。每年因心血管疾病而住院次数从 2.9 次±1.5 次降至 0.8 次±1.1 次，每年的住院时间从 23d ± 13d 降至 4d ± 4d（$P<0.001$）。这项研究显示出改善的结果，但是因干预使家庭随访次数的增加与住院次数的减少两者间的权衡对资源利用的影响还是不确定的。

West 等运用一种医师指导的、护士操作的以家庭为基础的心衰治疗模式，但不包括家庭随访。护士定期与 51 位心衰患者电话联系，根据指南要求指导药物和饮食治疗，持续了 138d±44d。与未加入前相比，钠的摄入减少了 38%（$P=0.001$），血管扩张药剂量增加了（$P=0.01$），功能状态及运动能力明显改善（$P=0.01$）。与进入研究前 6 个月相比，全科和心脏科门诊次数分别减少了 23%和 31%（两者 $P<0.03$），因心衰及所有原因急诊的次数分别减少了 87%和 74%（$P=0.001$）。因此，这种策略改善了心衰的临床结果，同时减少了资源的使用。

Rich 和 Philbin 均回顾了疾病治疗项目。在 1993－1998 年，在英文文献上发表了 16 项有关多方面心衰治疗方案的研究，其中 10 项为观察性和 6 项为随机试验。所有研究都报道了住院率有减少，还有几项研究报道了生活质量、功能、患者满意度和依从性有提高。所有包括费效比分析的研究显示，疾病治疗方案费效比很好。Rich 等认为目前的资料有限，还不能向不同心衰患者人群推广，不能将某种疾病的治疗模式套用到其他各种疾病，以及对每一个患者实行个体化治疗。心衰的治疗模式对生存率影响的不确定，这些项目显示了在有选择的心衰患者中减少了死亡率并提高了生活质量。

（六）心脏移植和新技术

心脏移植依然不能满足需要，在 2000 年的美国仅有 2 198 例，从公共卫生角度来看，它对总的成本的影响是很小的（见第 26 章）。美国心脏协会估计移植的平均成本为 253 200 美元，每年的随访成本为 21 200 美元。心脏移植还没有进行费效比分析，可能因为同移植患者比较的自然病史资料不足。尽管心脏移植费用昂贵，但是这些患者如果不接受移植手术的期望寿命仅为几周到几个月。在一个现在看来有些过时的早期研究中，Evans 等认为心脏移植总的费效比估计为每生命年 44 300 美元。

近期的临床试验显示了一些新疗法的效益，例如，左心室辅助设备和双室起搏治疗，这些治疗心衰的新技术经济学上的影响还是不确定的。

十一、诊　断

确定诊断试验的费效比较治疗要困难得多的，因为诊断几乎不影响结果。并且，诊断常常产生不同治疗方法供选择，从而产生不同的结果。因此，诊断的决策分析模型比治疗更加复杂，不确定性更明显。有关诊断的随机试验是相当少的。因此，即使存在这样的费效比分析，基本上都是决策分析模型。

冠状动脉疾病的诊断：Garber 和 Solomon 评价了无创性检查和直接冠脉造影诊断 CAD 的费效比。评价的试验包括平板运动心电图，^{201}Tl 心肌显像靶形图，单光子发射计算机断层扫描（SPECT），负荷超声心动图和正电子发射断层扫描（PET），如结果呈阳性，则行冠脉造影检查及直接冠脉造影。生存率根据 CASS 试验中药物治疗和手术治疗结果确定。如何测定冠脉血管成形后的生存率还不清楚。基于一项冠脉血管成形与药物治疗相比较试验的荟萃分析，发现在改善症状方面，手术缓解症状的功能是冠脉血管成形术的 1.6 倍。从文献的荟萃分析中获得某项检验的敏感性和特异性。PET 是最灵敏的非侵入性检验，而运动试验的敏感性是最差的。SPECT 与 PET 的灵敏性比较接近，但是它的特异性不及 PET

(SPECT 的特异性为 0.77,PET 为 0.82)。负荷超声心动图比 PET 的特异性更高(分别为 0.88,0.82),但是灵敏性比它差一些(分别为 0.76,0.91)。目前没有发表有关的 PET 诊断严重冠脉疾病(左主干及 3 支病变)的敏感性的资料。但是,^{201}Tl 心肌显像靶形图,SPECT 及超声在诊断严重冠脉疾病是相当敏感的。这些数据是根据病例数较少的研究结果得出的。运动试验的灵敏性不及它们(见第 16 章)。

在判断期望寿命方面这些方案的区别不是很大,但在 QALY 方面的差异却要大一些,因为 QALYs 的计算给予能较快改善症状的方案的权重要大一些。然而,对于男性 12 年和女性 14 年,总的差别仅为几周。成本的计算是基于医疗的支付率。

与负荷超声心动图相比,SPECT 的 QALY 较高,成本也较高,在 65 岁男性中的费效比为 64 000美元,45 岁的女性中的费效比为 15 万美元。PET 的结果比 SPET 要稍好一点,但成本较高,在 65 岁男性中的费效比为 80 万美元,在 45 岁女性的费效比为 20 万美元。

对患者首选既不检验也不治疗的策略并不是无成本的,因为将来患者可能会发生心梗需接受药物或手术治疗。因此,与不接受检验相比,负荷超声心动图的费效比在 65 岁男性中为每 QALY 31 000 美元,在女性中为每 QALY 98 000 美元。

由于疾病不同的患病率,检验的等级也不同。对一位有 75%的风险患病的 55 岁的男性来说,首选血管造影是很有吸引力(如 45 000 美元的费效比是可接受的,则应选择),负荷超声心动图应比运动试验优先选择(费效比为每 QALY 22 000 美元)。如果患病率是 25%,在多数情况下,优先是最合理的选择。当费效比为 11 000 美元时,SPECT 才比超声优先考虑。当费效比为 355 000 美元时,首选血管造影应比 SPECT 优先考虑。因此,负荷超声心动图在不同的患病率范围内依然有很好的费效比,然而,如果预测患病可能性很高时,直接行血管造影是合理的选择。

Kim 等和 Kuntz 等人还提供了一些比较类似的分析。Kim 等人特别研究了女性。对一位有明确心绞痛的 55 岁的女性病人,首选血管造影是合理的,边际费效比为每 QALY 17 000 美元。当心绞痛的可能性降低时,这个数字随之增加,在中等程度的可能性时,应选择超声心动图。在 Kuntz 的研究中,与运动心超相比,对于一位 55 岁男性患者,直接冠脉造影的边际费效比为每 QALY 36 400 美元。对于一位 55 岁非典型心绞痛的男性患者,与运动心电图相比,运动超声心动图的费效比为每 QALY 54 800 美元。对于一位 55 岁非典型心绞痛的男性患者,与不检验相比,运动心电图的费效比为每 QALY 57 700美元。

由于有多种假设,这些研究很可能受到批评。然而,最后的结果却是合理的。在可能性为中等程度的有胸痛的患者中合理的检查包括心肌显影、超声或 SPET 都是合适的,患病可能性较低时选择超声心动图,较高时选择 SPECT。当患病的可能性增加时,首选冠脉造影是合理的。在低危人群中,运动平板试验是合适的,对极低危人群,患病可能性以个位数计算者,予以解释并密切观察是不错的选择。

十二、结　　论

医疗卫生经济学为估计成本,测定结果及与相关的成本提供了一系列强有力的工具。为了改善患者的治疗和帮助指导公共政策,这些工具在心血管病的临床工作中得到了广泛应用。这些工具现在广泛应用于心脏病医疗中,涉及心血管病大多数领域的有关成本及费效比的研究成果发表在一流文献中。然而这些测量和分析的方法却很不相同,限制了这些研究的相互比较及推广成果。最近,美国在努力为研究人员提供一个指南,使他们以更标准的方法进行费效比分析。在很多领域,收集到的资料的质量可能是一个很严重的问题。然而,随时间的推移,资料和研究的质量也会改善,使经济学研究变得更有意义,与医疗应用的关系也更紧密。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 105 章　心脏病患者与医疗保险

Michael B. Clark / William T. Friedewald

（徐泽昌　译）

一、保险医学与心脏病学 / 2293
二、终生医疗保险承保 / 2294
三、冠心病：心绞痛和心肌梗死 / 2295
四、高血压 / 2296
五、心脏瓣膜病 / 2297
（一）历史上的保险评估：心脏杂音 / 2297
（二）二尖瓣脱垂 / 2297
（三）先天性心脏瓣膜病 / 2297
（四）获得性心脏瓣膜病 / 2297
六、其他心脏病或实验室检查异常 / 2297
（一）心肌病 / 2297
（二）心律失常 / 2298
（三）心脏移植 / 2298
（四）异常结果的保险实验室评估 / 2298
七、健康保险：未来 / 2298
八、健康和残疾保险 / 2298

一、保险医学与心脏病学

保险的目的是提供经济支持来减少事件的巨大经济损失。保险通常在保险人和被保险人之间以法律契约的形式存在，契约中特别指明保险涵盖的经济损失和保险获益。这种契约需要特殊的条件要求（表 105-1），根据这些条件进行精算分析来预测在某特定时期内某人群的损失总额。雇主担保的健康保险基于“大数定律”来决定保险金而不需要事先进行医疗评估。但是对于人寿保险和个人健康保险，则需要一个被称作保险赔付机构分析每一个被保险人损失的潜在危险因素的过程，保险金则由保险业者根据危险因素的比例计算，由此保证涵盖经济负担公平分布于大组参保人群（见表 105-1）。

有关保险、保险业的概念并非新鲜事物，自中世纪就出现了商业投资的保险，人寿保险出现于 17 世纪末，针对个人的医疗保险出现于 1800 年，主要用于灾难性疾病。在过去的 100 年间，人寿保险及健康保险的数量和品种出现了爆发似的增长，基础的“终生保险”形式被多种多样的保险名词和出资方式所取代，出资方式可以是个人，但通常是雇主资助的集体人寿保险形式。

健康保险产业的变革更具戏剧性。其独特的经营方式在于“风险共担”，它包括保险人、被保险人与被保险人的雇主或政府共同参与支付保险金和保险赔偿。赔付可以是多种形式的，如一般的门诊，被保险者要付“共同支付”费，通常是很少的钱；也可能是在“合理和惯常”支付之上的偿付计划，目的是在可负担的价位使保险有最广泛分布的情况下，达到支付和利用的目标。雇主和政府担保的“付款买服务”或健康管理组织为大部分美国人提供健康、残疾及长期的护理保险。在医疗圈子里，保险氛围的改变其影响是巨大的，因此，心脏医师作为医疗的提供者和咨询者，在医疗保险评估方面将继续扮演重要角色。

表 105-1　保险常见的问题

可保险的危险因素：定义
该危险因素可用损失的量和涵盖间期来定义
保险量不会超过实际经济损失量
被保险的损失为偶然出现，而非有意产生如自杀或杀人
该损失出现在具有危险因素的足够大的人群中，以便应用或然定律
保险的获益必须含有"可保险的兴趣"，即被保险人持续良好生活的真实关心所在
保险的主要形式
人寿保险（个人和集体）
·终生人寿保险
·可变人寿保险
·通用人寿保险
·通用可变人寿保险
·阶段人寿保险（10年，20年）
健康保险（个人和集体）
·"付款服务"
·健康维护组织（HMOs）
·优选提供者组织（PPOs）
·残疾
·长期护理
·重大疾病
保险金的构成
死亡率支出
·死亡的过高危险
·最终获益的现实价值
"堆积"支出
·发展和管理保险产品的保险公司支出
·代理费
·利润

二、终生医疗保险承保

死亡危险评估：多数保险申请人的健康状况都很好，能很快按标准甚至以保险优惠保率入保，但当被发现有医学方面问题时，入保则会考虑影响远期死亡率的相关资料。人寿保险申请中通常包括重要的"既往病史"和"系统回顾"信息，到国家信息交换库之一进行授权咨询可以提供有关参保者的进一步线索。

1. *医疗必要条件*　医疗保险评估的下一步通常需要入保医疗检查，其中包括实验室检查，综合病史采集和体检是常规项目，也常要求非侵入性的心脏检查。如果申请大额保险（参见"年龄与数量"指南）或需要增加参保者的进一步信息（参见"病因"指南），则需要进行运动试验来进行精确的死亡率估定，在此阶段，可能需要心脏病医师参与到医疗保险评估小组中，评价参保人所有心脏方面的信息包括心电图和平板运动试验。

2. *主治医师的陈述*作为患病保险申请人危险评估过程的一部分，保险公司将要求其主治医师以主治医师陈述（Attending Physician Statement，APS）的形式提供相应的医疗信息，它包括现病史和对诊所及医院病历的回顾。由主治医师陈述认定的临床问题将被用来分析其疾病的严重程度、临床评估的范围和临床随访的详细程度，以便提供危险评估的进一步资料。

3. *死亡率分析*　医疗保险中认定的每一个医疗问题将对照于该疾病的长期人群生存统计数据来进行分析，由此疾病导致的"过多死亡"将从上述信息中计算出来，然后演算出死亡率比值（在某受条件影响的人群观察到的死亡数/可比的标准人群预估死亡数）。这个定量的预后参数作为一个非常有用的标准，用于对比各种医疗状况下的死亡率，总的来说，某一疾病其死亡率比值计算的越高，保险公司对患有该病的参保人评估的相对危险性也就越高，各种临床状况的死亡率比值汇成危险分级表，属于同一危险级别的投保人被额定相似保险金数量。危险性分级和保险金的关系非常复杂，不同保险公司和不同保险产品之间也不一致，但最终的结果都是涵盖疾病带来的经济损失，并构成与保险公司评估的医疗危险性成比例的保险总量。这种公平的处理方式有另外一个好处，就是使那些可能被拒保的心脏病患者入保，同时又避免增加那些未患心脏病的参保人的负担。已公布的与死亡率演算相关的资料来自数个不同的资源。

（1）投保人群：已经获得投保人群长期随访方面的数据，该数据是基于提出保险申请时投保人的医学情况、人口统计学特点以及个人习惯得出的随访结果（表 105-2），该结果一般是以与标准人群对照的患病人群的过多死亡率，直观反映出病史、体格检查以及实验室异常的预后价值。像诸如"体格检查中发现心脏杂音"或"血清白蛋白

低"都与医疗保险评估相关,但在这方面可能没有总的人口直接对比数据。被选个体(保险购买人)形成的大组人群并进行长达 20～30 年的随访才能得到精确的参保人口数据。研究期内医学进展及人口统计学、个人生活方式的改变可能大大影响所获得数据的使用价值。

表 105-2 心脏疾患的死亡率比值:选择数据

医学发现或状况	年龄段(岁)	患者数(*n*)	死亡率比值(%)
男性心电图异常	40～64	21 415	
电轴偏移(有症状)			225
电轴偏移(无症状)			139
ST 段压低(有症状)			420
ST 段压低(无症状)			220
心脏杂音	50～59	21 295	
心尖部收缩期(不向颈部传导,功能性)			114
心尖部收缩期(传导)			178
心底部收缩期			276
急性心肌梗死	30～59	1 608	145
再次冠状动脉旁路移植	50～59	1 608	145

(2)临床研究和国家数据库:医学文献中发表的长期临床和流行病学研究论文对死亡率评估非常有用,而且,多数医学问题一般都有既定答案。美国国家维护的数据库,如 SEER(监视、流行病学、最终结果 Surveillance, Epidemiology, and End Results)和 UNOS(美国国家器官共享联合网,United Network for organ Sharing),在死亡率危险评估方面特别有用。载有阶段生存数据(如 Kaplan-Meier 的 5 年生存曲线)的研究可用于推断出近似于真实的死亡率危险,但是,常常提供的人口不足以定义用于推论选出的大组人群。如果不知道这些细节,解释该研究的结论时要谨慎。Iacovino 一篇有关死亡率分析方法学的综述中讨论了这一情况。临床研究人员随访了 48 名平均年龄为 36 岁的病人 6 年,发现随访期内死亡率近 10%,然而,1979－1981 年的美国标准人寿表显示,在同样长度的随访期内该年龄组的预计死亡率明显低于上述研究(约为 1.46%)。估计死亡率比 685%(10%×100percent/1.46%×100),代表了人寿保险中的高风险层(虽然其中重症心脏疾病年轻患者的临床预后可能良好)。

4. 健康保险的评估　大部分健康保险的申请人是以某组织(通常是其工作单位)一员的身份申请,基本保险通常是雇员福利的重要组成部分,保险金大部分(或全部)由雇主负担。政府资助保险也根据年龄、收入或残疾情况分组入保,在上述保险中医学危险评估对保险条款的制定不起作用。在私人健康保险中保险金的多少由"经验评级"决定,经验评级通过历史性回顾相关组织成员近期用于医疗的支出来判定,政府资助保险的保险金是死亡率、预算限制和政治相互作用的结果。

希望获得比工作单位参保更广泛覆盖的保险或工作单位没有健康保险者,可以选择多种个人健康保险计划。在完成必要的医学调查表后,其后的危险评估过程与人寿保险非常相似。

但也有重要的差别:部分疾病不能或限制入保。一些保险评估因素,如已确认的疾病或病史,可能导致对该疾病拒保。这种限制可能适用于所有相关的索赔,或者只限于那些超过特定频率或索赔期限者。虽然看上去似乎是限制条款,实际上它可以使那些完全被拒保的疾病获得一定的健康保险。

三、冠心病:心绞痛和心肌梗死

在诊断冠心病后,人寿保险的起始和短期死亡率预计值一般高的不可想象(达标准死亡率的 1 150%),但在不同的亚组人群会有相当大的差别。在诊断冠心病后的一段时期为平台期,在平台期死亡率比值(标准值的 390%)相对稳定、更易于预测,其他一些有关参保人的研究证实了这

一模型。保险公司的惯常做法是：在冠心病出现6～12个月后才考虑该患者的人寿保险。部分申请人进行了积极的血管重建治疗如心肌梗死后溶栓或直接血管成形。这些患者，可较早的考虑其人寿保险申请。在进入平台期后，危险评估则是永久的但常常是超过标准的，原因在于病情更加稳定，但仍然高于已确定为缺血性心脏病的标准人群的死亡率分级。

为使危险评估易于进行，特别注意申请人是否存在已知的动脉硬化危险因素，如高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟史和肥胖，另外，多项在投保人群和其他更广泛流行病调查人群进行的研究证实，心脏病的高发家族史是冠心病的独立危险因素，该投保人群男性和女性的死亡率比值分别为189％和121％。

临床干预，如溶栓、冠状动脉成形、支架和冠状动脉旁路移植术，影响缺血性心脏病患者的长期预后。在这些临床干预后短期内，人寿保险的申请常常被延期考虑，以便对临床过程进行观察。该观察期后，将特别关注申请人的干预前后的左心室功能、冠状动脉造影发现的病变数量和程度，以及心电图、超声心动图和核素运动试验异常。是否存在冠心病危险因素，特别是吸烟，将影响最终的医学评估结果。临界患者其随访性护理的频度和细致程度也影响医疗保险评估。

对信息非常有限的申请人进行死亡危险评估非常困难。在进行保险评估时，主述胸痛者如果病历只写“可疑心绞痛，开始阿司匹林治疗”而没有进行心脏进一步检查，则该胸痛常常被考虑为“确诊心绞痛”，除非有进一步的随访或非侵入性心脏检查的结果。虽然一些保险公司最近停止了对大额保险申请者要求进行心电图运动试验，但一般都常规需要该试验结果。当申请人存在冠心病的强危险因素或其主治医师向保险公司呈送的医疗小结中有建议时，需要进行运动试验。由心电图运动试验异常结果导致保险危险评估高于标准时，补充进行心脏造影或冠状动脉造影检查可修正评估。

健康保险与冠心病：美国预计3 518亿美元的健康支出用于已确诊为冠心病的6 180万例患者，新医疗技术应用、一直存在的通货膨胀和美国人口的老龄化肯定维持或增加这一社会支出，控制这一支出的努力导致政府和健康保险提供者出台了繁琐的、复杂的、有时是限制性的保险赔付方案。而从积极的角度看，大家接受了“成本/效益”作为临床研究的重要终点来考虑。强化一级预防战略有望减少新发冠心病患者的发病率并对健康支出方面产生积极影响。

冠心病患者依赖健康保险提供者对初始治疗、随后的病情监测和治疗都进行保险覆盖，处方药花销增加已使药物治疗获益成为雇员健康保险覆盖计划的重要成分。

四、高　血　压

自1925年以来人寿保险公司发表了数个综合研究，指出参保人群中的高血压病人死亡率增加，所有这些研究显示出收缩压和舒张压均与死亡率直接、几乎成线性相关。最近在1998年发表的“多重医学损害研究(Multiple Medical Impairment Study)”指出了充分控制血压的重要性。该研究综述了大约240万保险公司死亡案例，舒张压为90mmHg(12.0kPa)的参保人在收缩压＜128mmHg(17.1kPa)时其死亡率比值为101％，男性收缩压为140mmHg(18.7kPa)和150mmHg(20.0kPa)而舒张压为85mmHg(11.3kPa)时死亡率比值分别为134％和164％，但当舒张压为90mmHg(12.0kPa)时死亡率比值分别为126％、144％和174％。女性显示在血压增高和死亡之间存在与男性相似但较弱的关系。当合并其他损害时高血压的死亡危险性进一步增加。该研究中糖尿病患者的死亡率比值为236％，但当合并高血压时则进一步增加到283％。相似的关联性也存在于心脏杂音(合并高血压者死亡率危险性234％)和心电图异常(合并高血压者死亡率危险性251％)的参保者。只有那些未治疗的高血压、药物治疗依从性差、高血压为器官终末病变的合并症(心室肥厚、脑血管或肾脏疾病)或合并其他医学问题的投保者才存在过高死亡危险，这些疾病进展通常在临床病历中或保险评估时得到确认，评估方法包括心电图、尿蛋白定量或用来确定心肌肥厚程度的超声心动图检查。

高血压和健康保险：健康保险覆盖多数高血压患者的护理和治疗。未参保者(65岁以下有4 100万人)用于看病和降压药方面的支出仍然是

维护健康的主要障碍，受影响特别大的既有很健康者也有很不健康者，其中有吸烟者、糖尿病者和患高血压及血脂异常者。

为解决这种情况，提出了一揽子可选方法，其中包括政府资助的普遍健康维护方案（在州或联邦层面实施），还包括私人保险选择方案，其资金来自个体（常常是雇佣者组织）。很多人认为改革现存的医疗保险（Medicare）和医疗辅助（Medicaid）方案是现时最理想的选择。

五、心脏瓣膜病

（一）历史上的保险评估：心脏杂音

在过去，来自心脏杂音参保者大型研究的信息被用来评估心脏瓣膜病患者的死亡危险（见表 105-2）。自这些研究发表以来，心脏诊断方法的进步，特别是超声心动图和多普勒影像系统的发展，使更精确判定瓣膜病理成为可能，现在危险评估能直接与瓣膜病理基础联系。但是，受损瓣膜的早期和积极的修复和更换使收集未手术心脏瓣膜病的自然病程资料更加困难。

（二）二尖瓣脱垂

二尖瓣脱垂是目前报到保险公司的最常见瓣膜疾病。虽然，多数二尖瓣脱垂者得到标准的保险率，但合并频发胸痛、心律失常和明显二尖瓣反流者可能被低于标准定级。

（三）先天性心脏瓣膜病

除非患儿长到 1 或 2 岁，多数保险公司搁置审理已知或怀疑先心病婴儿的人寿保险申请。即使如此，除非有非常确定的诊断和对所有可矫正的病变已行成功的外科修复，否则患儿仍被认为不能参保。在成功恢复正常心脏血流动力学后，多数患有先天缺陷的申请者能被以标准危险性对待，这些先天缺陷包括房间隔和室间隔缺损、矫正的肺动脉狭窄、动脉导管未闭或主动脉缩窄（只要血压恢复正常）。不能参保的申请者包括多数大血管转位、Ebstein 畸形、肺静脉畸形引流和艾森曼格综合征。

先天性二瓣型主动脉瓣仍是困难的临床和保险评估问题。若超声无左心室扩大，多数保险公司把该异常仅视为轻度病变来评估危险，超声心动图显示左心室扩大或肥厚、多普勒检查发现任何有意义的主动脉瓣狭窄或反流的话，则需要进一步的危险评估。

（四）获得性心脏瓣膜病

对已知患有获得性心瓣膜病的申请者进行危险评估时，保险评估人通常首先参考保险体检中的临床和超声心动图结果。心脏扩大和左心室功能不全的严重程度是危险评估的参考项目，并在医疗记录中写明，医学保险评估人还会考虑将来外科瓣膜修复或更换，以及手术后终生抗凝的危险。心脏明显扩大的瓣膜病保险申请人，特别是有左心衰或右心衰的既往病史或体征者，常常难以获得人寿保险。其他严重并发症，如新发房颤或系统栓塞，常暂停 1 年再重新考虑审理人寿保险申请。对其他病例常能获得人寿保险，但保险金较高。有关保留原有瓣膜的外科手术的早期随访研究发现围手术期和术后近期的生存率增加。多伦多总医院的最近研究中对 573 例风湿性心脏病行二尖瓣外科手术者进行了长期随访，其中 80％是女性。17 年的研究中，与加拿大标准人群比较，瓣膜修复、机械瓣膜置换及双人工瓣膜置换的死亡率比值分别是 175％、290％和 350％。有关继发于黏液瘤性变性的二尖瓣反流手术后的相关数据与标准人群相似，但缺血性心脏瓣膜病者比其他人群的数据相对较差。

心脏瓣膜病、运动方案和健康保险：有关运动对重度心脏瓣膜病者的效果方面缺乏相应信息，但瓣膜病矫正后进行运动康复方面有相当多的积极证据，运动对心肌和呼吸功能、外周血流和生存质量均有有益的作用。虽然由于很难验证其长期价值导致存在异议，但现在多数健康保险提供者已经认可运动的价值。出院后为尽快恢复理想的功能水平而进行的早期监测与手术后需氧及等长运动训练，都可以得到保险赔付。

六、其他心脏病或实验室检查异常

（一）心肌病

根据最初临床表现和后续临床、生理学评估判断心肌病投保者保险风险。一般不会向那些确诊为扩张型心肌病或心肌淀粉样变的患者提供人寿保险，对侵犯心脏的全身性系统性疾病，如硬皮病和肉瘤样病，通常根据疾病的总体活动情况及对治疗的反应性进行评估。后者中的多数患者可以获得保险，但保险赔付低于一般标准。

对有明确心脏病家族史的无症状或已发现心脏杂音个体进行评估时，常会发现梗阻型或非梗阻型肥厚型心肌病。目前缺乏这些疾病自然病史的详细信息，特别是那些轻型、无症状者。既往的许多临床报道指出该病预后严重甚至致命，导致许多保险公司对所有确诊为肥厚型心肌病的申请者拒绝担保或提高保费。近来的研究表明，肥厚型心肌病，特别是非梗阻型，死亡率不高，因而有利于对未来死亡危险的评估。

（二）心律失常

医疗保险业对有阵发性或慢性房性心动过速病史的申请人将会考虑是否同时存在心脏病及其严重程度。对阵发性房性心动过速的被保险人群一个系列的统计表明，死亡率与标准人群十分相似（死亡率比值 73%），但房颤及伴有心脏病者死亡率比值为 700%或更高。对明显无症状的新发房性心律失常的年轻患者，对其社会史和习惯，如吸烟、过量饮酒，特别给予关注。对中年或老年申请者还必须评价是否存在无症状的冠心病。

室性心律失常仍然是危险评估的困难问题。在许多患者单发室性期前收缩被视为存在潜在心脏损害，如冠状动脉病变或心脏瓣膜病，在审查医疗记录时特别注意临床心脏检查结果，其中包括运动试验及心脏功能的非侵入性分析。猝死幸存者多数情况下会被拒保，但可置入性自动心脏转复/除颤器（AICD）长期益处的相关信息可能改变这一状况。对高临床猝死危险但安装 AICD 进行预防的患者可能允许参保（参见第 38 章）。

（三）心脏移植

心脏移植技术和免疫抑制策略不断提高，使心脏移植患者 5～10 年生存率明显改善（见第 26 章）。更长期的生存仍是难题，尤其后期出现冠状动脉病变。除非有长期存活的进一步资料，多数保险公司仍会想办法降低这些风险。

（四）异常结果的保险实验室评估

人寿保险协议通常包括整个血脂谱的临床试验室检查和静息心电图，因申请者年龄及人寿保险额度不同，可能需要其他检查如运动试验和超声心动图。在多数病例这种实验室检查发现的异常是与 APS 报告的临床病史一致的。但少数申请者缺乏医疗病史或没有医学记录，在这些病人医疗保险危险评估则主要基于保险公司体格和实验室检查结果。在人保和普通人群进行的研究提供了必要的死亡危险评估数据（表 105-2）。例如，医学损害研究（Medical Impairment Study，1983 年）证实在人保检查时发现的偶发心动过缓预后良好（死亡率比值在 73%～80%）。另一方面，心动过速的相对死亡率是 250%。诸如超重、消瘦、低血清白蛋白及不正常心电图等检查结果均有相关信息进行危险评估。

七、健康保险：未来

健康保险仍然在不断进步，表现在总体支出、质量和在健康改革的大环境下提供保险等方面。在政府和雇主保险计划制定的管理型医疗（managed care）计划下的健康医疗已经开始使很多方面发生改变，诸如病人-医师、医师-医师、医师-保险业之间的关系。最近美国的隐私权改革是保护医疗信息隐私的重要尝试，然而，这必定会限制为进行保险评估去获得医疗信息，使人寿保险和健康险中进行准确的危险评估更加困难。

在这种环境中，心脏病医生角色非常重要，既作为基本医疗提供者的临床顾问，又是行政卫生组织和保险赔付计划的专业顾问。后一种角色需要特别强调，心脏病医生将常常被召集来提供专业知识以便决定健康险保户的健康管理和主诉甄查的医学必要性和合理性。对新技术从实验室阶段到实际应用阶段的评估是管理型医疗环境下保险顾问非常重要的职责。

八、健康和残疾保险

医师在决定残疾程度时的作用更加复杂，常需要在医学资料的基础上进行残疾的法律解释。医学专门从业者（包括理疗师、体疗和职业治疗师、社会工作者）的专业知识是完成评估和建议所必须的。总之，细致的分析结合目标明确的合理治疗，可保证患者恢复工作，个人的需求得到照顾。

患有任何已知心脏病的患者，在获得标准健康或残疾保险时都会遇到困难。然而，对患者进行有效的分级和新的有效治疗使越来越多的患者可以参保（如高血压患者）。而这些患者在过去被认为其保险风险高而被拒绝入保。

致谢



我们非常感谢 M. Itrnr Ferrer 医师和 Joseph A. Wilber 医师在该书前一版的工作，我们在他们的撰文基础上写作的现在这一章节。

参考文献(略)

见本书所附光盘



第 106 章　心血管疾病的临床实践指南

Ira S. Nash

（李　英　尹立雪　译）

一、医疗质量 / 2300
(一)医疗实践的多样性 / 2300
(二)医疗质量的定义 / 2301
(三)评价质量:配置结构,实施过程和预后指标 / 2301
(四)质量的评估和提高 / 2301
二、临床实践指南 / 2302
(一)定义 / 2302
(二)有助于临床医疗实践的其他措施 / 2303
(三)指南的产生 / 2303
(四)指南的贯彻实施 / 2305
(五)指南的更新 / 2306
(六)指南的质量 / 2306
(七)指南的作用地位 / 2307
(八)如何发现临床医疗实践指南 / 2308
三、结论 / 2308

在美国,医疗活动每年要涉及大约 1.4 万亿美元交易,约占整个国家经济活动的 14%。1980—1990 年,医疗支出的快速增长,尤其是企业为员工购买医疗保险的负担不断加重,导致对医疗实践活动史无前例的深入审查、评估。不仅仅是对价格的审查,而且包括了对医疗活动的有效性、可能带来的后果以及不同实施者之间医疗质量的对比评估,可以说是对医疗实践活动的一场革命。

长期以来习惯于在小范围内自主进行医疗活动的内科医师常常为此所迷惑是不足为奇的。本章将对其中的一个新工具——临床实践指南进行探讨。指南的实施不仅可能让医师加入到医疗改革之中,同时可让改革顺利进行。

我们首先将对临床实践指南获得目前重要地位的背景进行阐述。然后讨论有关指南的形成、实施和维持,最后评估指南的质量及它们对医疗实践的影响。

一、医疗质量

(一)医疗实践的多样性

美国医疗活动最引人注目之一的是,其间存在着极大的差异。有详细的资料记录显示,在心血管疾病的诊治临床实践中存在极大的差异。最近,Henry J. Kaiser 家庭基金会、Robert Wood Johnson 基金会及几个著名的医疗团体,共同对心血管疾病医疗诊治的资料中有关种族和民族的差异进行了回顾。他们发现在少数民族病人中,有关心脏的检查明显较少,冠脉重建率较低。另有报道:临床表现相同,在不同城市心梗后的再住院率明显不同。心梗后,德克萨斯州和美国南部的病人比纽约和新英格兰的病人更有可能接受心导管检查。急性心梗病人所得到的有效药物治疗也存在显著的地区性差异。妇女得到的治疗比男性差。

随着医疗的(尤其心血管领域)费用、复杂性

以及其潜在益处的增加，强调其间的差异性亦变得更加重要。何种治疗方式是“正确的”？何种方式让病人获益最大？怎样以更低的价格获得相同的治疗效果？怎样获得这些问题的答案？提出的这些以及相关的问题是评估医疗质量的要素。评估医疗质量是提高医疗的前提。

(二)医疗质量的定义

有关质量的定义有多种。这个领域的先驱者们解释说，定义的多样化与医疗的复杂性和评价医疗质量时牵涉了大量特异的、局部的指标有关。医学科学院提出了一个被广泛采用的有关医疗质量的定义：“为个人或群体的健康服务增加预期成果并符合当前卫生专业知识的程度”。简单的说，好的医疗实践必须有坚实的医学知识作为基础，如果实施正确，病人就会得益。需要注意的是，即使在最好的环境条件下，高的医疗质量，提高了良好预后的可能性，但并不能保证获得这种结果。一个大面积心梗并发心源性休克的病人，即使得到了最好的医疗，其死亡的可能性仍是很高的。与此相反，许多心梗病人，即使没有接受诸如溶栓、β受体阻滞药等有效治疗，亦可能无意外事件而康复。因此仅仅通过病人的预后(如心梗后的死亡率)来评价他们所接受医疗的质量是不合适的。

(三)评价质量:配置结构，实施过程和预后指标

对医疗质量进行更全面的评估须考虑医疗实践的三个基本组成成分：配置结构，实施过程和预后指标。医疗的配置结构是实施医疗所依赖的特殊环境。实施过程包括实施医疗措施的诸多步骤。预后指标是指那些病人或医师感兴趣的结果。下面，我们用心导管室的质量评估来举例说明。

心导管室的配置结构包括设备的物理特征，比如影像设施的先进性和病员血流动力学监测仪器的完善可靠度。其次，导管室的人员配备情况(如：护士/病人比例，护士/技师比例)，人员受培训的情况(如：是否取得了高级心肺复苏资格证，护士和技师是否进行了交叉培训)，设备的维护情况(如监测辐射安全情况的频率)。导管室的配置结构还包括其软硬件之外的内容。这个导管室是否是一个独立的机构？或者它附属于社区医院，不仅要承担冠脉造影还要进行其他血管造影？在这个机构中是否有心血管外科作为支持？

医疗的实施过程强调实施者可以做什么和怎么做。对于导管室工作来说，这包括了一系列的事情：如何进行术前准备(确切的说，病人是如何被筛选接受手术治疗)，术前准备内容(包括病人的术前教育和手术同意书的签定)，以及术中及术后的所有详细处理。很明显，若进行质量评估就须考虑很多的指标。病人的术前准备是怎样进行的？受训者在指导下完成部分还是全部操作？是否指定专人拔除动脉引导鞘管？肝素的用量是多少？病人卧床时间多长？有关问题还有很多。

最后，对病人预后的评估亦是评价导管室质量应该考虑的问题。其中包括传统的预后问题如并发症和死亡率，另外还包括了更广义的“以病人为中心的预后”问题，如病人对他所接受医疗的满意度以及病人接受介入手术后生活工作能力恢复情况。

(四)质量的评估和提高

医疗质量所涵盖的范围越来越广，要对医疗质量的评估和提高进行详细精确的解释须参考医学科学院有关质量的定义。质量评估是提高质量和在不同实施者之间进行比较的基础。有关某一特殊医疗的配置结构、实施过程或预后结果所包含的内涵必须予以选择、定义和量化。为了让质量评估有意义(最终成为提高质量的有用工具)，评估时必须遵从某些标准。

首先，评估的重点必须是医疗的实施者所能控制的。预后结果指标是病人和实施者感兴趣的，但是如果它们在医疗能干预改变的范围之外，那么对这些指标的评估既不能评判所实施的医疗措施的好坏也不会对进一步改善措施有用。例如，肥厚型心肌病的病人发生致命性心律失常的可能性是病人和医师都很关心的问题。但是追踪这样一个特定群体中，这种事件的发生率，并不能说明他们所接受的医疗措施的好坏，因为当前还没有确切影响预后的治疗措施。一项合适的预后指标必须和可以控制的配置结构和实施过程联系起来。冠脉旁路移植的死亡率是医学领域中最深入细致地追踪和论证过的预后指标，并吸引了大量研究者和政府机构的注意。冠脉旁路移植的死亡率成为有用的质量评估指标的原因是：改变医

疗环境和实施过程亦影响其死亡率。冠脉旁路移植后的死亡率部分决定于病人所得到的医疗质量的好坏。追踪这样的预后指标可以促进对医疗措施实施过程的监测和改进，从而改善病人的预后。

医疗实施过程的某个措施，只要与某项重要预后密切相关，就是质量评估和提高应关注的焦点。由医疗健康财政管理机构(HCFA，即医疗和医疗服务中心)赞助的心血管合作计划(CCP)就是基于这一原则的、大规模的质量评估和提高的最好例子。研究者在多项有关急性心梗的随机临床试验的基础上，提出了一系列质量评估指标。它们是针对医疗的特定实施过程的评价指标；也就是说，通过这些指标可以知道哪类病人接受了哪类治疗。基于临床试验的证据，研究者也可规定哪类病人应该接受哪类治疗。通过这种方法，他们可以确定在应该接受某项治疗的病人中实际有多少接受了治疗。比如，临床试验确定了早期给予阿司匹林可以改善预后，那么阿司匹林的服用率就可作为评价医疗实施质量的指标之一。

这章稍后也将谈到当今美国心脏协会(AHA)和美国心脏病学院(ACC)正致力于推广应用有效治疗，这也有赖于医疗实施过程的改善。在临床实践中，实施过程和预后结果与临床证据密切相连，所以评价医疗实施过程中的某些特殊措施，代替评价最后的预后结果，有其优越性。首先，它提供了重要的效率。因为当病人因某种特殊疾病，如心梗接受某一系统治疗方案时，仅有一小部分病人(不管他们接受了何种治疗)可能出现某一特殊的预后结果如死亡，如果仅以预后指标作为评价他们所接受的医疗措施的好坏，就会需要观察研究更多的病人。

Mant and Hicks 估算了当以实施过程中的指标而非预后指标来评价急性心梗治疗方案优劣所需观察病例数的差异。通过随机临床试验中，心梗一系列治疗方案有效性的估算，他们建立了一个用于比较具有相同死亡风险的病人，在两个医院治疗时实际死亡率的样本量计算模型。例如，当校验效能为80%、检验水准为5%时，要证实急性心梗的死亡率由30%(缺乏有效治疗时假定的死亡率基线)降到25%(仅采用约31%的有效治疗方案即可达到)需观察研究1 300个病例。如果将可以引起相同死亡率下降幅度的有效治疗措施的使用率作为比较指标，他们推测最小的样本量是27例。很明显，若评价的焦点是治疗实施过程，而非预后则可节约大量费用。

另外，若仅关注预后，那么，那些可能改善预后的措施，仍须去发现并要进一步证实改善这些措施是否对改善预后有效。比如，如果医院仅追踪观察了心梗的死亡率，而未同时监测病人阿司匹林的服用率，那么当发现死亡率很高时，势必对医疗中的重要环节如阿司匹林的使用予以进一步调查。追踪观察阿司匹林的使用其实就是直接关注了最终证明值得关注的问题。

实用的医疗评估必须满足的另一标准是，专用于评价医疗某一方面的指标就不应该再用于考察其他方面。要优先选择那些耗资大，且普遍常用的医疗措施，来评价以最大程度地扩大医疗质量评估和改善活动的影响。

最后，在制定医疗配置结构、实施过程和预后结果考察方案时，必须考虑可行性问题。在规定的时间和条件下，能搜集到必要的资料。质量评估的指标必须是可靠的(随时间推移仍一致)，有效，实用的(是人们真正想了解的)而且随时间变化和在不同医疗系统内使用都有效。

要想提高医疗质量，最基本的一点是应该考虑到医疗的背景、环境条件和实施中的特殊环节，只有这样才最有可能改善病人的预后。实践指南就是对医疗的背景、环境条件和实施环节的总结概括。

二、临床实践指南

(一)定义

1989年，一个新的联邦机构——医疗卫生政策研究所(AHCPR，后又改名为医疗卫生质量研究所，即AHRQ)成立了，其宗旨是“通过建立一个基础广泛的科研和推广，通过临床实践和改进组织融资和提供医疗服务提高质量、针对性、保健服务的有效性”，这一机构还在法律意义上承担了制定“临床相关”指南的任务。但AHRQ其实并不具体负责指南的制定更新，医学科学院成立了一个专家委员会来帮助这个新成立的机构完成这一使命。专家委员会报告中对临床指南的定义是“使用系统方法建立起来的对某一特定临床问题处理过程的描述，其作用是帮助医患双方正确选

择诊断和治疗决策，以让病人能得到最适当的医疗服务。”1992 年医学科学院在随后的一份报告中对临床指南的作用进行了这样的描述“系统地将科学证据和临床决策结合，制定临床上可操作的有效的建议，目的在于说服临床医师、病人和其他有关人员改变他们现有的习惯，采用更适当的医疗措施以达到花费少而预后更好的目的。”虽然报告承认要实现这一理想存在很大的障碍，它仍是一个简明的定义和声明，以及对实践指南的承诺。

(二)有助于临床医疗实践的其他措施

随着提高医疗质量需求的增加，可供实施者选择的工具也越来越多。这和临床指南有相似之处。很不幸，还没有一个统一的名称来描述它们，导致了一些困惑。医疗评估标准是“系统制定的条例可用于评估特定保健决策、服务和成果适宜性。”这些标准一般来源于临床指南并用于评估和提高医疗实践。它们也可能是“特殊指南建议的重申，以构成适合的形式……临床实践的评估”。例如，ACC/AHA 有关急性心梗的指南，推荐有射血分数下降或有临床心衰的病人使用 ACE 抑制药。而评估医疗质量的 CMS 制定的医疗评估标准之一，就是伴有左心室收缩功能下降，且没有禁忌证的急性心梗病人住院期间 ACE 抑制药的使用率。

另外一个与临床指南密切有关的提高医疗质量的工具是关键途径。关键途径也可以叫做关键路径、临床途径、临床计划、医疗计划图或医疗计划。它们常常是针对于某一医疗行为而制定的局部的、非常详细的如何开展这一医疗活动的描述。典型情况下是探讨如何指导和协调住院病人某一特殊疾病的诊断和治疗。比如，一个有关 CABG 病人的关键途径，会详细阐述这项医疗工作的每个参与者，在病人住院的每一天应该做的事。这就包括术后第 1 天护士指导病人使用刺激和测量呼吸的仪器，术后第 3 天外科医师拔除胸腔引流管，术后第 5 天理疗师陪着爬楼等等。制定这样一个清楚明确的章程，可以促进团队中的成员，检查他们自己的工作，并在内部就如何实施医疗达成一致意见，最终形成一个可应用于实际医疗工作中的操作流程。

(三)指南的产生

指南的效用很大程度上决定于制定它的过程。美国心脏病学院第 28 届 Bethesda 会议的第一特别工作组，详细阐述了制定产生成功临床指南的 8 个阶段。他们概述了每一阶段要完成的特殊任务(表 106-1)。其他人提出了类似的工作计划。

表 106-1　ACC 第 28 届 Bethesda 会议确认的制定指南的阶段和相应的任务

阶段	任务内容
第一阶段	行政管理监督
任务一	确定具体目标
任务二	指南要优先解决的问题
任务三	复习文献确定任务、费用和完成时间
第二阶段	选定专家组成员名单
任务一	成员须专业化、多学科化、有激情，有承诺
任务二	通过电子通讯方式(电视会议、e-mail)召集组员会议，开始实施计划
任务三	确定大纲，绘制病人诊疗流程图
第三阶段	文献搜索和证据评价
任务一	配备电脑以便文献检索
任务二	根据指南大纲选择相应文献资料，评定证据等级
任务三	每个专题形成证据表
任务四	根据相关证据的力度决定指南建议的措辞
第四阶段	协调统一过程
任务一	通过清楚明确的方式汇集指南建议
第五阶段	利用电脑将指南文件资料整理为可供临床应用的格式

（续　表）

阶段	任务内容
任务一	连接指南和相关的证据
任务二	建立一定格式的文件来获取资料并利于管理
任务三	建立资料数据库以储存有关指南依从性的信息
第六阶段	指南的验证和修订
任务一	专家组成员在临床实际医疗中验证电脑储存的指南
任务二	根据验证结果最后修定指南
第七阶段	传播指南
任务一	出版印刷版本，传播电子版本
任务二	鼓励本地形成遵从指南的习惯
第八阶段	指南的修定和完善
任务一	坚持不断地进行文献回顾
任务二	根据病人实施指南后预后的改变情况改良处置策略

源自：Jones，等．(已获许可)

指南制定过程中，最关键的莫过于对指南建议来源的证据力度进行系统评估。指南制定过程中，必须对每一个证据进行对比评价，除非在极少见的所有证据都支持某个特殊临床措施时。即使在所获得的资料总体上一致、疑问不大的情况下，资料证据的质量也可能对指南起草者给出指南建议时的把握度有着重要影响。

某些医学文献中的研究报道（或其他的一些证据）要更可靠一些。也就是说，有些报道的结果是接近于真实情况的发现，而有些却是有缺陷研究的产物或是统计学的花招。基于系统潜在的误差最小化前提，从而提高研究的可靠性，研究方案有一个得到公认的分级方法。结果最可靠的研究是随机对照试验（RCT_S），RCT_S中大样本的又比小样本的研究更可靠。余下方案按研究可靠性依次降低（误差可能性逐步增高）的顺序排列为：队列研究、病例-对照研究、系列病例注册登记研究、病案报道和专家意见。通常，按证据质量将其分为三个等级：A级．证据来源于RCT_S（大样本和小样本），RCT_S的META分析结果，设计良好的队列研究和它们的META分析结果；B级．证据来源于其他设计方案的研究结果；C级．证据仅来源于专家的意见。

虽然高质量且结论一致的证据，构成指南强烈推荐建议的基础，但也必须注意，有时实际工作中没能获得结论一致的证据。假如几个大型随机对照试验的结论相互矛盾，那么，所得到证据的质量可能是高的，但相关指南建议的力度却肯定是弱的。另一方面，如果大家公认医疗中的某个特殊措施是如此的必要，以致于不必进行RCT（如对病人进行查体），即使缺少严格的证据，仍予以强烈的推荐也是合适的。因此，指南的制定者们建立了独立的体系，以显示建议的力度。

美国心脏病学院和美国心脏协会（ACC/AHA）临床指南联合工作组，采用了一个非常好的对推荐建议进行分级的体系（表106-2）。他们总结了某项治疗或疗法的指征。ACC/AHA还编辑了有关指南制定的小册子，收集了上面详细讨论过的原则和措施。

表106-2　美国心脏病学院/美国心脏协会对指南建议的分类

Ⅰ类：指那些已证实和(或)一致公认有益、有用和有效的操作和治疗
Ⅱ类：指那些有用和有效性的，但证据尚有矛盾或存在不同观点的操作和治疗
Ⅱa类：有关证据和(或)观点倾向于有用和(或)有效
Ⅱb类：有关证据和(或)观点尚不能充分说明有用和(或)有效
Ⅲ类：指那些已证实和一致公认无用和(或)无效，并对有些病例可能有害的操作和治疗

所有把临床试验的证据综合提炼为实践建议的努力，都必须面对这样一个不可避免的自相矛盾的事实：严格设计的临床试验通常涉及的是由广泛详尽的纳入标准和排除标准所限定的病人群体，而临床指南本性上就是意在广泛地应用。没有一种简单或公式化的方法可以调和证据的本性和建议的需求之间的矛盾。

（四）指南的贯彻实施

临床实践指南是改善病人所接受的医疗工具。因为医师是最终负责指导医疗的人，所以仅通过改变医师的行为就可达到大部分目标。制作精巧的指南只有在确确实实改变了医师在某些特殊情况下的行为时才能发挥对病人有益的作用。

许多研究表明，仅仅是医师可以获得的信息还不足以改变他们的实践。临床实践指南的成功实施，必须超越已制作的指南，通过以医学文献或电子刊物发布，以便医师们易于获得更多的理解。Cabana 和他的同事们将妨碍指南采用和实施的原因进行了有用的分类。他们将这些原因分为与医师的知识（缺乏了解或不熟悉）、态度（缺乏认同感、缺乏对治疗效果的主动评价、缺乏对疾病预后的估计或坚持原有医疗的习惯）及行为（客观障碍）有关。

医师对某一特殊指南缺乏了解或不够熟悉已是被证实了的。大量指南让这种情况不可避免，但医师经常对那些已详细发表，且适用范围广的指南中的主要建议也不熟悉。

临床医师对指南的价值持否定态度也是妨碍他们履行指南的一个重要障碍。这也可能是普遍存在的对按“食谱”化的教条方式进行临床医疗实践的怀疑，也可能是不赞成在全国范围内（主张地区化）按某一标准实施医疗，也可能是对渎职倾向的担心，也可能是因为医师所接受的培训和各自的经验不同，还有就是有关指南确实可以提高医疗质量的资料太少。许多临床医师还认为指南根本不可能反映出临床医学的那种细微差别和复杂性。当然，指南本身有不足之处，如针对相同的问题，不同的指南给予了互相矛盾的建议，另外，指南的建议不够清楚明确，这些造成了医师对其持怀疑态度。Grol 和他的同事报道说，医师最有可能采用那些具体、精确且没有争议的建议。或许推广实施指南最大的外部障碍是复杂的医疗服务制度本身。医疗是在一个很复杂广泛的背景下实施的，从私人诊所到大规模的医学科研中心，从业者数量庞大、有着不同的兴趣和专长。很多医疗措施实施时都伴有财政的压力，指南的实施很有可能带来的是额外的负担和花费而不是对临床工作的帮助。即使指南的采用看起来是值得的，医师时间和医疗资源的限制也可能会妨碍它的进一步发展。理想的临床信息系统，是可以发现符合指南标准的病人，并给予实施者当前的建议，而现实中很多信息系统的不足就是妨碍成功实施指南的另一重要的制度上的障碍。

正如妨碍指南实施的障碍是多种多样的，如今也没有一个简单的可以成功推广指南的行之有效的策略。对于指南的制定者来说，最重要的是一定要严格筛选资料，并把有充分依据的建议，用明白易懂的语言表达出来。指南中，应该对所提出的建议，有可能与其他指南相矛盾或不同的原因，给予明确的解释和讨论。指南的撰写者，应该对该指南应用于不同病人或病情时的局限性作出清楚的阐述，并应考虑到所提出建议的实用性。

那些负责贯彻实践指南者，必须准备好去讨论解决上述阻碍。通过当地反馈的、有关指南改善病人预后的资料，来清楚说明采用指南的价值，常常是成功策略的一部分。同步完善支持指南实施的各个方面，如改变临床医师的观点，投资信息系统，都是有帮助的。要认识到创造出高质量的指南，本身并不能提高医疗水平，AHA/ACC 已着手计划推广指南的实施。

AHA 计划的项目叫“了解指南吧”（Get With The Guidelines），旨在促进住院的冠心病、急性冠脉综合征、心衰和房颤病人中少数关键性治疗措施的应用。这些措施包括如及时使用阿司匹林、血脂紊乱的评估和治疗以及伴有左心室收缩功能不全者出院时带服 ACE 抑制药。参加计划的医院必须进行登记。这样他们就获得了一种以网络为基础的、能监测指南遵从情况的资料搜集方法，并也可以将某地的情况与地区和国家的资料进行对比。“了解指南吧”计划也提供了一个包含有教育资料（如演讲幻灯片）、实施指南的辅助措施（如标准入院程序的制定）和广泛的项目支持措施的“工具箱”。指南实施成功试点的资料，可以在 AHA 的网站上获得。

ACC发起的“指南在实践中的应用”(GAP)计划，是一个短周期的提高医疗质量的活动，目的也在于促进对ACC/AHA指南重要内容的遵从。在GAP计划中急性心梗和充血性心力衰竭有相互独立的方案。心肌梗死的“工具箱”包含以下内容：① AMI的标准入院程序；②一份临床路径；③一本医疗指南手册；④一份病人信息表格；⑤一份病人出院清单；⑥可以粘贴的用于提醒参与者的图表；⑦医院工作成绩图表。在密歇根州10所提供急诊医疗的医院完成的，一个试验性计划实施活动表明，不论从统计学还是临床上来看，在阿司匹林和β受体阻滞药的使用，以及其他有效治疗方法的使用，都具有有意义的上升趋势。

(五)指南的更新

一个指南要想保持它提高医疗质量的作用，就必须跟上科学的发展，并密切联系临床实践。以下几点说明指南不断更新的必要性：

· 当今采用的医疗措施的危险性和益处发生变化

· 什么样的预后才是重要的观念的改变(比如，生命质量的衡量)

· 当今的医疗水平的变化

· 有关预后的价值观念的变化(如经济学的终点)

· 可以利用的资源发生变化

为这些标准建立适当的临界值不是简单的事情；能认识到已经到了临界情况更不容易。因此，有些机构，根据时间变化，主观决定指南的更改周期。例如，由AHRQ扶持的网站“国家指南更新结构”定期删除时间已超过5年的指南。这种策略也许不算是最理想的。更好的方法是由知名专家通过对医学文献的高级检索，和当时所定的废弃标准，对现有的指南予以系统的重新评估，这也许是惟一可行的确保指南及时更新的方法。AHA/ACC已有效利用电子出版物，和部分而非全部更新的版本来减少指南更新的周期时间。

(六)指南的质量

已有学者提出了好的指南应该具备的特征。医学科学院的报告中，列出了8条重要特征(表106-3)。有效性是指当指南被采用后，应该确实能达到预期的健康预后和(或)医疗费用。可靠性或重复性，是指在基于相同的证据时，不同的指南制定者应制定出相似的指南，而且实施者对指南的理解和应用在不同的时间应前后一致。

表106-3 医学科学院确认的理想临床指南应具有的特征

有效性	阐述清楚
可靠性	多学科制定
临床适用性	定期更新
灵活性	证据的提供

源自：Field and Lohr(并获许可)

好的指南应该有清楚的临床应用范围，适用的人群广泛，且定义明确、解释清楚。指南必须容许在医疗实践中有一定的灵活性，并为临床决策和针对广泛的条款可能出现的例外情况留有适当的余地。清楚明白是建议所应具有的另一重要特征，这可以通过精确定义的术语、明确不含糊的建议和一系列表达技巧达到。理想情况下，指南应通过多学科的参与来制定，这可让这一领域内更多的专家投入到这项工作。医学科学院的报告也建议，指南应该有明确的条款规定更新的时间或作废的日期，虽然，正如上面所讨论的那样，可能是有限的效用。最后，报告建议，好的指南应该备有证明文件，以便使用者知道“制定指南所遵循的程序，有哪些参与者，所应用的证据，所采纳的假设和理论基础以及所采用的分析方法。”

循证医学工作组提出了它自己的评判指南质量的标准。他们提出一系列的问题，答案肯定，则表明是一个好指南：

· 是否所有重要的备选措施和预后指标都有清楚的说明？

· 是否采用了切实明确的程序来发现、选择和综合证据？

· 是否采用了切实明确的方法来比较不同预后指标的相对价值？

· 指南是否有可能对新近的进展进行了解释说明？

· 指南是否参照了同一论题的综述和试验？

· 是否含有重要的临床实用的建议？

· 所给建议的级别怎样？

他们总结到：“一个好的指南应该有坚实的科学证据，和清楚的如何判定不同措施价值的方法，允许你去再论证，众多的选择和预后结果间有相

应的联系。”

Weingarten对评价指南质量的这一系列问题持认可态度，但Selker提出了稍有改动的标准。他认为采用具有以下特征的指南才是合适的：

• 外表的正确性：它们必须从外表上看起来“符合这一领域的相关专家合理适当的标准。”

• 内容的正确性：它们必须有充分的医学证据作为基础。

• 临床实用性：它们必须在精确性和灵活性之间找到平衡。

• 共同一致性：它们必须反映出参与各方协商达成的一致意见。

• 安全性和有效性：它们是经过临床试验验证的。

• 可移动性：它们必须在不同的医疗环境下都可应用。

• 及时更新：它们应该能反映当今医学知识，是最新的。

由不少的机构提出了数目巨大的临床指南，探讨了众多的临床问题。国家指南更新机构，在网站上列出了超过1 000种指南。许多研究者，试图评价众多以文字形式发表的指南是否满足上述讨论的标准。

因为医学科学院未能成功地制定一个统一的指南评价工具，好几个研究者已制定和应用了他们自己的评价工具。

Shaneyfelt和他的同事详细地评价了总共279个1985－1997年发表的临床指南。他们首先设计了一个含有理想指南应满足的25条特殊标准的评价工具。这些标准可分为有关指南启动策划的标准，有关证据发现和总结的标准，有关建议形成和阐述的标准。作者没有试图按重要性对这些标准排序，同时承认任何一个指南要完全满足所有的标准是极不可能的。不过，他们报道说，指南平均满足了43.1%左右的标准，认为大多数的指南“没有很好遵从已有的方法学标准，”尤其是在基础的医学证据的收集和重要的提炼综合证据方面。Giacomini在编辑部评论中说，这些发现说明“指南的制定在方法学上有差异，呼吁更具透明度的指南报告和更严谨的同行审查。”Cluzeau等制定和评估了一个普遍应用的指南评价工具。他们从三个方面来对指南进行评估——制定筹划是否严谨，背景内容是否严谨，运用时是否严谨——他们使用这一通过一系列是或否来回答问题的工具对一组包括冠心病、哮喘、乳腺癌和抑郁症的60个指南进行了评价。他们认为这一工具容易掌握，且性能可靠，大多数的指南没有在每一方面都满足大部分的标准。

Graham和他的同事评估了其他研究者包括Shaneyfelt和Cluzeau发表的15个不同的“评价工具”的应用情况。他们认为，还没有证据支持，应独家使用某一评估工具。Grilli和他同事提出了一个更简便的评估工具，它提出了三个与指南质量有关的重要问题：对指南制定人专业的描述，对所利用资料来源的描述，是否对证据的分级方法有清楚的描述。他们认为Shaneyfelt夸大了质量欠佳的指南中存在的常见问题；他们的看法是仅有那些由专业社团制定的指南存在特殊的质量问题。他们提出指南的制定者应统一报告使用的方法学。

Hart和Bailey使用源于Shaneyfelt和Grilli的评价工具，对22个有关预防缺血性脑卒中的不同指南的方法学和建议进行了评估。他们发现在关键性的临床建议上这些指南是一致的，但在指南的制定方案和报告方式上存在较大的差异。

(七)指南的作用地位

随着预料中的有关指南质量问题的提出，对指南的制定、实施和更新也有不少异议，有什么证据能证明心血管临床指南确能提高医疗的质量呢？这个问题虽然对如何分配提高医疗质量活动的资源很重要，但确实很难回答。因为指南的影响既取决于指南质量本身，也取决于指南是否成功实施(它在某地医疗系统中应用)，当提高医疗质量的努力成功或失败时，还没有一种简单的方法可以判定两者中哪一个占的比例大。换言之，当试图通过应用指南提高心血管疾病医疗水平的努力失败时，其原因可能是指南的应用或其实用性有缺陷，也可能是实施指南的操作失败，或者两者兼而有之。另外，对指南的应用采用随机化试验来进行研究是一件很具挑战性的事情。幸运的是，已有资料提示，指南可以提高医疗质量。

Grimshaw和Russell收集了有关指南是否成功提高了医疗质量的最严谨的评价资料，这些

指南涉及多种疾病情况。他们复习了59个已发表的评价指南影响的文献之后发现，几乎所有的文献都报道指南的实施可以改善医疗的实施过程。其中的11个，除了报道了医疗实施过程之外还报道了临床预后的研究中，有9个显示，对预后有明显的改善。因为存在明显的发表偏差，也就是说结果为对医疗有改善的研究比结果阴性的研究更容易发表，所以人们可能会对这些结论是否具有普遍意义发生疑问。然而，不管指南提高医疗水平的出现频率有多少，确实有清楚和让人不得不信服的证据表明，指南能够提高医疗水平。

Sarasin和他的同事报道说，通过在他们所在医疗机构的病人中实施指南，β受体阻滞药在心梗后病人中的应用有了明显提高。他们在一段时间的连续观察中显示，尽管心梗病人的病情特征没有明显改变，但出院时β受体阻滞药的使用增加了1倍。一个加拿大的工作组观察了1987－1993年，在Alberta大学医院，因急性心梗接受医治的病人的医疗过程。他们发现：经过验证的治疗措施的使用率，有持续和有意义的增高，而未经验证的治疗措施的使用率有相应的下降。虽然这项观察没有设立对照，研究者还是将结果归结于"对关键的医护操作指征进行反复的检查，和报告演讲，启动了明确清楚的急性心梗实践指南。"更大规模的心血管合作计划显示，在心梗病人的治疗过程中，对指南关键性措施的遵从度和病人所接受的医疗的提高程度有关系。由AHA/ACC发起的指南实施计划，这章前面曾详细讨论过，它的成功也支持指南的应用可以提高心血管疾病的医疗水平。要通过指南的实施取得更大的成功，在某种程度上取决于改进指南质量本身，取决于更广泛地应用临床信息系统，在临床医师进行医疗决策时提供关键性的资料和指南建议，以及更积极地去发现有碍于指南实施的医疗系统存在的障碍。

（八）如何发现临床医疗实践指南

心血管领域已由许多不同的机构制定了针对广泛主题的临床指南。为了涵盖新的议题，为了将所讨论关心的老话题的新资料予以综合，新的指南正被不断的制定。仅仅跟上指南的发展进程本身对于临床医师和政策的制定者来说已是一个挑战。幸运的是，如何发现相关的指南还是有法可循的。

大多数的临床指南发表在经过同行评议的医学杂志上。常常，那些杂志是制定指南的同一机构的官方出版物。比如，由美国内科医师学会/美国内科协会编撰的指南就发表在Annals of Internal Medicine上；由美国胸科医师学会编撰的指南就发表在Chest上，而由ACC/AHA协作制定的指南则发表在Journal of the American College of Cardiology和Circulation上。由知名度不太高的团体制定的指南一般也发表在主流杂志上。即使是政府机构，虽然他们自己有发行的能力，仍寻求把他们制定的指南部分或全部发表在杂志上。这样就导致了在通过计算机搜寻MEDLINE资料库中经同行评议的杂志时会罗列出一串相关的指南。然而，这一过程还远远谈不上完善，部分是因为用作指南索引的关键词多种多样。

这些机构也都在他们自己的网站中发布指南。随着医学发展速度的加快，指南的更新也更频繁，有些机构采用更新了的指南仅以电子出版物的形式来发布的策略。ACC/AHA制定的指南以及其更新了的版本都可在他们的网站：www.acc.org和www.americanheart.org上查到。

由国家指南清查机构制作的电子版指南摘要是非常有用的。这个网站允许用户以指定的主题词或指南的制定者来进行搜寻。网站的界面友好，所罗列的搜寻结果可以与相应的指南进行连接。比如，当输入cardiovascular disease这个词时会有共217个指南罗列出来，同时还列出了所建议的用于搜寻的词语（heart disease，vascular disease等），以及符合搜寻要求的指南的数目。所设定的连接允许用户直接从目录连接到由国家指南清查机构提供的指南摘要，或连接到指南制定机构的网站获得指南的全文。

三、结　论

对医疗质量的评估和提高，是负责可靠的医疗体制的重要组成成分。近年来，越来越多的证据表明，在医疗决策时，存在不能解释的差异、对有效治疗措施的利用不足，加之各级卫生医疗机构承担的责任压力增大，这都让医疗质量评估和提高的问题变得更加突出。临床指南的出现，成

为提高医疗质量的重要工具，而心血管领域成了发展指南独特的沃土。大量高质量的探讨心血管领域重要课题的临床指南已可供利用。如果临床指南基于可靠、严谨的证据，并用清楚明了的语言阐明，而且对实施过程中妨碍其成功的各种可能问题都有考虑，那么指南就能帮助医疗水平的提高。

参考文献(略)

见本书所附光盘



第 107 章　心脏病治疗的医学对策

Thomas G. Pichkering/Karina W. Davidson/Lynn Clemow/William Gerin

（林家弟　白　艳　尹立雪　译　杨兴生　校）

一、行为医学的基本原则 / 2311
二、戒烟 / 2313
（一）保健研究与质量控制机构（AHRQ）指南 / 2313
（二）尼古丁口香糖和皮肤贴片 / 2314
（三）尼古丁鼻腔喷雾剂和吸入剂 / 2314
（四）安非他酮 / 2314
（五）理赔问题 / 2314
（六）医师对吸烟者干预的障碍 / 2314
三、饮食的干预 / 2315
四、肥胖 / 2315
（一）肥胖的预防和治疗 / 2316
（二）逐步实现每天食物的固定搭配 / 2316
五、锻炼 / 2317
六、社会心理的危险因素 / 2318
（一）应激 / 2318
（二）抑郁症 / 2318
（三）焦虑 / 2318
（四）A 型行为 / 2318
（五）社会心理干预 / 2319
七、多重性危险因素 / 2319
八、临床问题 / 2319
九、成本问题 / 2320
十、执行：干预成功的关键措施 / 2320
十一、结论 / 2320

1993 年，McGinnis 和 Foege 在美国死亡原因的评估中估计，大约 50％的死亡（主要因心脏病所致）是由于行为或生活方式因素所致，包括吸烟、不健康的饮食、缺乏锻炼和饮酒。然而，这些诸多因素中，基因无疑对个人行为的易感性起重要作用，而人的行为是首要的组成部分。由于广泛使用高级的、越来越昂贵的治疗手段，如冠状动脉药物涂层支架、置入性除颤器以及基因治疗。治疗心脏病的费用在以一个日益增长的速度发展。多数致力于包括医疗费用升高最有效的预防措施，是限制供应（管理者的很多承诺未能兑现）以及强制使用某些定量配给。然而，1993 年，Fries 等指出，限制需求能够达到同样的目标。他们确定的 6 种因素中，其中 4 种直接与本章有关。他们包括以下各项：

1. 多数疾病是能预防的。

2. 风险性行为耗费金钱。人一生的医疗费用，与健康行为明显有关，平均每人为 225 000 美元。例如，吸烟者花费要比非吸烟者大致高出 1/3。

3. 自我管理能省钱。一些研究显示，提供给患者医疗信息及有关自我管理的指南，大约能降低 10 ％以上的医疗服务费用。

4. 增进工作中的健康行为，已成功地降低了费用。这一点已在大量的研究中得到证实。

本章的要点，主要放在影响心脏病过程的个人行为和心理因素，以及如何才能纠正这些因素。这些行为因素包括：吸烟、饮食和肥胖、缺乏锻炼以及一些心理因素，如敌意、抑郁和焦虑。

俄罗斯最近一项对死亡率变化的分析，为环境和社会心理因素对心血管疾病的影响提供了一

个引人注目的例子。在苏联解体的 4 年多时间里，那里的预期寿命 5 年来在不断下降，它多归因于 25～64 岁的男性由于意外事故和心血管病的死亡率的增加。造成这些改变的因素包括经济的不稳定性、应激、抑郁和酒精、烟草摄入的增加。另一个同样引人注目的对生活方式因素影响的例子，来自檀香山心脏研究项目发现，那里退休的男人，12 年时间里，一天走 1.6km(1 英里)以下者的死亡数是一天走 3.2km(2 英里)以上的将近 2 倍。在某种程度上说，这是一个“健康人的效果”，而在病人，很少能像健康人那样步行。

影响慢性病过程的社会心理因素，主要有两大途径：第一，个人行为的影响或生活方式如吸烟，这是他们的自我伤害；第二，社会和环境因素的直接影响，如社会经济状态和疾病过程中的应激。人格和情绪的特性，如敌视与抑郁，两者相互作用，它们影响着人如何选择生活方式以及怎样面对应激。这里提供一个关于由敌视引起的例子：一个人的人格特征已显示出是患冠心病(CHD)的一个风险因素。假设敌视心理人群显示心脏血管对应激有一个超常的反应，这可促使动脉粥样硬化的发生，也可能激发急性事件。具有敌视心理人，多数喜欢吸烟，而又很少能戒烟。

虽然个人行为和生活方式等因素，可能在冠心病的发生和发展中起重要作用的观念已广泛地被接受。多数临床心脏病学并不是首先预防疾病，而是治疗已有的心脏病。但有一个因素还未被广泛接受，即相同的生活方式和心理因素在影响冠心病的进程方面是如何的重要。为此举一实例，Mayo Clinic 研究了 381 例患者，他们因急性冠脉事件[不稳定心绞痛，心肌梗死(MI)，外科旁路移植术，血管成形术]住院治疗后住入心脏康复单元。除评估复原后的传统危险因素以外，还进行了心理问题(包括抑郁和严重的疲劳)的评估。经 6 个多月的随访，发现有严重心理问题的人，有三成因复发冠脉事件而住院[差异率(OR)＝3.05]；其他次要的预测因素包括：以前无旁路移植术(OR＝2.73)，糖尿病(OR＝2.65)，射血分数＜40%(OR＝1.98)。有趣的是，禁烟和β受体阻滞药的使用不能预防复发。第二个例子是冠状血管成形术后患者的研究，在 1 年内，20%～30% 患者发生新的心脏事件。研究发现，标准的危险因素控制之后，在男性，愤怒记分高者，事件再发生率要比低分者高 3 倍。

一、行为医学的基本原则

很久以来就已经认识到，单有知识并不足以促使行为的改变。一个基本的问题是，通过干预性的学习，常会见到行为方面在数周或数月内得到很好改善，但在 1 年之内几乎总是会复发。图 107-1 显示在高血压预防研究中的一个例子，要求患者减少体重和摄盐量。

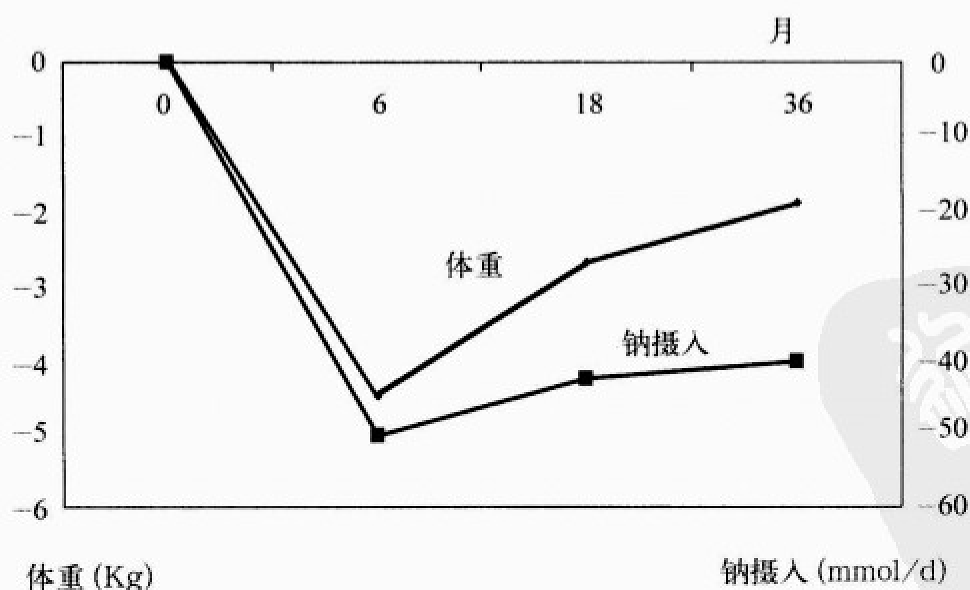


图 107-1　要求患者减少体重和摄盐量 3 年，结果显示行为的干预性改善常随着时间消失。资料引自：TOHP 研究

可能获得持久行为变化的某些基本的原则是可用饮食干预的例子来解释，但是相同的原则也适用于其他的行为，如运动和戒烟。

像其他类型的行为干预，许多饮食干预的研究报告了令人失望的，或充其量像降低血脂的结果，即使训练有素的营养学家和卫生专业人士参与训练，也同样如此。然而，近来的行为研究表明，这些令人失望结果的原因之一是使用饮食干预的方法不理想。早期的干预性研究主要采用有益的说教方式，很少注意不同学习方式或改变行为动机程度的重要性。近来更多的行为模式证明，社会心理因素会影响食物的选择和促使行为改变的过程。有些行为模式已经得到发展，而且还可能不断增加。“社会学习理论”模式结合改变行为的方法，包括认知、人际关系、和环境对行为的影响。这一方法的基本部分包括行为的自我监测和分析；自我管理包括对外界暗示刺激的控制；用更理想的行为替代不太理想的行为(如，高脂食物)；并增强理想的行为。重要的是建立“自我-效能”，这是指人的自信程度，他或她有能力控制特定行为，如饮食、减肥。已发现，提高自我效能是健康行为动机的一个关键要素。

过去20年来，“阶段性改变”模式的研究就取得了关于人们如何、为什么、何时改变其行为有价值的信息。这一模式建议，行为改变是经过一系列的阶段才能形成的，这一结论如表107-1中所显示的，包括了预期、思考、准备、行动和维持。

表107-1　行为改变的阶段性

1. 预期：患者还不想改变行为
2. 思考：患者意识到但还不准备改变行为
3. 准备：患者打算在下个月有所行动
4. 行动：患者已开始行为改变的实际过程
5. 维持：患者以发展性战略避免复发

既然以前大多数饮食的干预性研究所应用的方法仅适用于行动阶段，结果失望也就不会令人惊讶。可能许多参加者是被说服的，不自愿的，或简单地不准备接受所推荐的饮食结构。

行为干预的障碍和心脏病患者协作管理的作用：在行为和生活方式因素的治疗中，一个基本的概念是协作管理。心脏病通常是慢性的，成功的管理，需要患者和医疗保健者之间的积极协调合作。在处方用药与实际效果之间是有很大差距的。一个典型的例子是高血压的控制，尽管有许多强而有效的药物，但血压被充分的控制的还不到全部患者的1/3。在表107-2中，概述了所推荐的生活方式和其他改变的实施，更成功地改变所存在的一些障碍。这可归结为患者与医师或保健系统之间松散的关系。

表107-2　实现改变行为的障碍

患者
缺乏知识
缺乏动力
自我效能低(对改变能力的信心)
不准备改变行为
缺乏照顾的机会
社会/文化的因素
医师
时间有限
基本问题的焦点
感到干预的无效
缺乏行为技能
缺乏动机
保健系统
在急性期照顾上的焦点
提供团队方案的失败
提供理赔的失败
缺乏政策和标准

患者常常缺乏知识和改变行为的动力，而心脏病学家的训练也极少涉及行为或行为干预方面的知识。通常，内科医师对行为干预的效果期望值不高，没有特殊热情去完成它们，尤其单独花时间做的时候。因为没有强制医疗保健系统使患者或医师都认识这些变化的重要性，因而行为干预医疗极少得以实现。然而，最近(2002年)医疗保健制度政策的变化，已经首次提出了实现的可能性，例如健康心理学家对与医疗诊断相关的健康

行为进行评估和治疗。

尽管作用有限，卫生保健人员也应当，而且能够应用行为医疗技术来改善患者的自我保健。这些措施包括：与患者协商要达到的特定目标；评估患者对自我保健的理解；将自我保健任务分解成小而又易行的步骤；给患者提供个人化的反馈；教育患者如何进行与健康相关行为的自我监察；争取社会的支持；检查患者是否完成其承诺的关键性干预行为；提供随访、预约服务的机构。首要任务之一是明确问题所在。医师通常关心的内容是不合作和不健康的生活方式，而患者更多关心的是症状和情绪问题。仅有少数医师要求患者确认在管理他们的疾病方面所面临的最大问题。

心脏病学家缺乏行为技术方面的训练而时间又特别有限。行为干预相对地需要大量的时间，但护士、心理学家、营养学家和社会工作者可以做此工作。在这一章末，我们将讨论为帮助患者改变行为方面，医师能够相对容易应用的、必须的特殊对策。

二、戒　　烟

在美国，每年因吸烟死亡的超过 40 万人，其中半数以上是死于心血管疾病和卒中。许多年来就已经认识到，吸烟是心血管疾病的“三大“危险因素之一（其他的是高血压和高脂血症），它影响到大约 30％心血管病的发生率和死亡率。吸烟使冠状动脉疾病发生率增加 2 倍以上，死亡率增加 70％。一年的吸烟经济损耗估计已超过 500 亿元。戒烟之后，与吸烟相关的危险几乎都可以逆转，且在整个医疗领域中已被证明，戒烟是最符合成本效益的干预方法之一。尽管如此，健康保险课题中很少有戒烟的计划。

（一）保健研究与质量控制机构（AHRQ）指南

戒烟项目的科学性和效果，已被保健研究与质量控制机构（Agency for Healthcarc Research and Quality，AHRQ）广泛关注。他们在 1996 年发布了指南，2000 年又更新了指南。指南强调，医疗诊所和心脏病的就诊场所都是促进戒烟的理想场合。70％以上的吸烟者声称，他们每年至少看一次病。指南强调，多种有效的策略能被采用，这些策略有些非常简单，也有较复杂的。所推荐的步骤简述如下。

• 确认吸烟者。这似乎是容易的事，但最近的资料显示，仅有大约 50％的吸烟者曾经被医师问到是否吸过烟。有证据显示，在临床记录上增加吸烟的标记，有可能会促进医师与患者讨论吸烟的问题。

• 劝告吸烟者戒烟。这一干预任务最多 3min。这似乎有点琐细，然而，各种研究的分析已经显示，这一干预将使戒烟率从 7.9％增加到 10.2％。每个戒烟者将会使他或她们的预期寿命增加 15 年。其他方面的增加似乎也就微不足道了。而且，这一个数字将会随着医师劝告患者戒烟的成功而增长。

• 评估吸烟者是否自觉自愿戒烟，并适当提供支持他或她准备戒烟的信息（例如，对于不想戒烟的人，应该确立戒烟的个体化方案；而对已准备戒烟的人则重新制定治疗计划）。

• 对不愿意尝试性戒烟的患者，应当采取的步骤包括：督促患者准备戒烟，并强调四个 R：即个人与患者的医疗和社会状况的关系（relevance）；吸烟的危险性（risk）；戒烟的好处（reward）；反复强调（repettion）戒烟的信息。采用上面描述的分步骤改变的模式，来评估准备戒烟的患者是一个好方法。重要的是应该对所有的吸烟者劝其戒烟，但这种劝告应该依其患者的具体情况而有所不同，并分步骤进行改变。

• 有效的策略是选好愿意戒烟的患者。

一般的规律是“越多越好”。或者说戒烟率与经努力后加入戒烟的人数成正比。例如，用 5～7min 的时间使用咨询模式进行劝戒的简单干预，大约会增加 20％的戒烟率，这就超过了只是单纯劝告的 7％～10％。各项措施（包括劝戒）之间并不相互排斥，但有两个是基本的：提供社会支持，增强解决问题的技能。国家基金建立的戒烟热线所提供的简短咨询服务，已经被证明是有效的。另一些措施包括应用尼古丁替代疗法，它能通过多种方法实现，包括口香糖、皮肤贴膏和鼻喷雾剂。许多临床研究已经显示，尼古丁贴膏能成倍提高戒烟率。最后，使用抗抑郁的药物安非他酮（又称布普品，丁胺苯丙酮，bupropion）（Zyban）也发现很有效。最近的一项研究发现，安非他酮大约能够提高 2 倍的戒烟率，而劝戒、尼古丁贴膏、

与安非他酮联合治疗效果更好。

(二)尼古丁口香糖和皮肤贴片

自从1995以来,尼古丁口香糖(Nicorette)和皮肤贴片(Nicoderm,Nicotrol)已经被批准为柜台药物。口香糖是2mg或4mg剂量的含化片,每小时咀嚼1~2片。对每日吸烟在25支以下者推荐用较小的剂量;对吸烟量大的,剂量要更大。常规剂量下先用6周,6周后逐渐减量。

患者使用Nicotrol贴片,16h/d,共6周,没有逐渐减量期。使用大剂量(21mg/d)NicodermCQ贴片,16h/d,共6周,随后14mg/d,共2周,后减至7mg/d,共2周。几个临床试验,显示口香糖和贴片两者同安慰剂对比,戒烟率增加近2倍。

(三)尼古丁鼻腔喷雾剂和吸入剂

喷雾剂是一种通过鼻腔吸入的处方药(Nicotrolnasalspray),它比口香糖和皮肤贴片起效更快。用法是每小时1次或2次,可用到3个月。喷雾剂的应用使戒烟率增加了1倍;副作用包括喉咙痛和鼻炎,通常两者都是短暂的反应。Nicotrol吸入剂是另一种处方药,它与尼古丁口香糖等其他剂型有相似的药动学。其效果可与其他尼古丁替代疗法媲美。

(四)安非他酮(Bupropion)

安非他酮(Bupropion)最初作为一种抗抑郁药而生产,但不是很有效。而作为一种戒烟的佐剂,它的长效剂型与Zyban一样,并且已经发现应用它可使戒烟率增加1倍。推荐的剂量和服用方法是戒烟前的1周开始使用,300mg/d,连续7~12周。不管抽烟者是否有抑郁,其作用都一样好,提示其抗抑郁作用不是它的主要作用。副作用包括口干和失眠。

(五)理赔问题

对戒烟计划为何很少得到关注的原因之一,是很少收到保险公司对停止抽烟给予的理赔。最近,管理服务公司的一项调查发现,只有9%的人完全按AHRQ推荐标准理赔,而39%的人仅仅得到部分的理赔,53%的人没有得到任何理赔。大约一半被调查的公司甚至都不知道指南的存在。而54%的管理照顾机构(MCOs)提供一些有关吸烟的自助材料,对使用安非他酮的仅有17.6%给予了理赔。

在给予作为心脏病的其他两大主要危险因素、高血压和高脂血症的治疗,不经调查而完全按合同来理赔给戒烟者的几乎没有。戒烟已被称为“保健成本效益的金标准”,如表107-3所示,奇怪的是在生存年(LYS),它的成本效益超过了药物治疗高血压或高脂血症的费用。

为什么戒烟常得不到理赔,通常的原因之一是所得到的益处会延后5~10年之久,这可能比许多管理照顾机构的寿命还长,于是管理机构将不会有净剩余的费用。但这是双重的标准:冠脉旁路移植术和血管成形术按常规的给予理赔,而且绝没有人去询问是否管理组织减少了保健费用,甚至连他们自己都不清楚。

表107-3 治疗心血管病三大危险因素的成本效益

干预	每个生存年的费用(美元)
戒烟[a]	
医师简单的劝告	1 000~3 000
强烈的劝告	6 000~15 000
高血压的治疗[b]	11 000~72 000
高血脂的治疗[c]	9 000~297 000

源自:a. Warner;b. Edelson JT,Tosteson AN等. 各种初期的单一疗法治疗轻至中度高血压的长期成本效益. TAMA,1990,266:407;c. Hay JW,Wittels EH,Gotto AMJ. 评价洛伐他汀降低胆固醇和减少冠状动脉疾病的经济效益. AMJ,Cardiol,1991,67:789

(六)医师对吸烟者干预的障碍

为什么如此少的医师关注戒烟?或许是有某些原因:首先,医师没有受过行为技术训练,如咨询,甚至认为这个活动对他们是白费时间。他们相信患者已经知道吸烟是有害的而且咨询也不可能有好的效果。其次,事实上也没有自动理赔,没有优先权。然而,已确定,医师简短(3min或如此而已)的劝告戒烟,能使吸烟人自发的戒烟率增加1倍,每年大约是2.5%。如果一个医师每年对100个患者劝戒烟,95%的人会继续抽烟——这是一个让人遗憾的庞大数字。但2.5%的人会由于医师的劝告而戒烟,而另外2.5%以上的人会自然停止吸烟。一个戒了烟的人,将会避免与吸烟相关的早期死亡,此外,他的预期寿命最多可延长15年。这个结果的花费不过是医师的3h 20min。

三、饮食的干预

饮食因素在心血管疾病(cardiovascular disease,CVD)的形成上具有一种实质性的影响。许多研究显示,饱和脂肪和脂类的摄取伴随着心血管疾病的死亡率和总死亡率的增加。以流行病学为基础,根据对男性、女性、非洲裔美国人、老年人以及年轻死者的尸检血管造影的观察研究,国家卫生研究院(National Institutes of Health,NIH)和欧洲动脉粥样硬化协会已经得出结论:血清脂质升高是引起冠状动脉疾病的重要因素。

低密度-脂蛋白胆固醇 (LDL-C),像其他脂质的成分一样,会受到饮食干预的影响。这已被国家胆固醇教育计划(National Cholesterol Education Program,NCEP)强烈的推荐:饮食咨询,应以调节脂质食物疗法为基础,它对冠状血管疾病的预防和临床管理都是有用的。通过坚持改变饮食降低脂质水平是容易达到的。

在药物干预与饮食干预的随机对比研究中,饮食干预使总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇下降的水平稍逊色。然而,最近有两份二级干预,对比富含 α-亚麻酸的地中海民族饮食的报道,一份在法国进行,另一份在印度进行,2~5 年的心脏死亡率明显下降,而且结果类似,接近50%。只有很小比例的患者正在服用司他汀类(statins)药物。

回顾饮食干预性研究,其结论是,积极使用低脂类和低饱和脂肪酸饮食的治疗,改善了血管造影结果,也有助于改善心绞痛以及其他与脂类无关的症状。

然而,到目前为止只减少脂肪的摄入量。最近,Hu 和 Willett 的一篇综述中建议,至少有三个对策,在预防冠心病方面是有效的:用未氢化的不饱和脂肪替换饱和的脂肪;增加 Ω-3 脂肪酸的消耗;多吃水果,蔬菜和谷类食物。然而,要达到和长期坚持这种饮食习惯不是一件容易的事。

有证据显示,医师能成功地劝告患者从习惯性饮食变为低脂饮食。但这种劝告的效果显著改变患者预后的结果,仅在有地方管理系统协助和促进患者改变饮食习惯下才能实现。个人和团体的营养干预虽然也有效,但如上所述,要长期坚持是相当困难的。

对于高血压患者,通过饮食途径来控制高血压(Dietary Approaches to Stop Hypertension,DASH)的研究,已显示出饮食对降低血压有较高的效果,特别同时限制盐的摄入量时。这是以地中海型的饮食加低脂饮食产品,并给予额外的钙。该饮食也降低总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇。但某些其他一般的饮食如像 Ornish 饮食,也可能使高密度脂蛋白胆固醇降低。

国家胆固醇教育计划指南:根据以流行病学和有对照的临床研究所累积的科学证据为基础,NCEP 提倡以饮食为基础治疗的报道,包括成人治疗组,以及普通人群组和儿童组。在 1989 年,NCEP 和美国心脏病协会(AHA)发表了被广泛推荐的通告,步骤一和步骤二的饮食,作为预防和治疗高血脂的首要策略。在 2001 年出版的报告中,介绍了比以前更严格的指导方针,并强调了四种行为干预的重要性:即减少饱和脂肪和胆固醇摄入,增加植物固醇类和纤维的摄入,减轻体重和加强锻炼。这些于上面概述中已讲到过,与 Hu 和 Willett 推荐的很相似。

过去的 20 年里,美国的饮食在某些方面已经有了改进,血脂水平已有了相应的下降,虽然很多的美国成人,仍吃着超过被推荐饮食的 30%总卡热的脂肪,但就整个国家而言,总的脂肪摄取已有明显下降的变化趋势。

然而,肥胖和体重正在以流行的比率增加,尤其年轻的妇女和儿童。这是由于其他因素所造成,如不爱活动的程度,以及美国以其他饮食作为热能的来源。童年的肥胖,已发现与看电视和摄入含糖饮料两者有关。举例来说,是一种潜在的供给的总膳食纤维摄取不足。AHA 推荐,每天 25~30g 的食物纤维来源于全麦、蔬菜和水果。因为在人们的饮食中,抽查了 5 份用餐,里面的水果和蔬菜很少,平均还不到最低推荐量的一半,其可能的结果是,摄取更多高能量而缺乏营养的食物。据估计,有 5 200 万美国人是适合用饮食治疗来降低高血脂;然而,根据最近的调查,仅不到 10%的人已采用这种饮食处方。

四、肥 胖

尽管规定饮食的质量是固定的,但肥胖,直接或间接地扮演着冠心病(CHD)和卒中病因的主

要角色，肥胖促使血脂质异常、糖尿病和高血压，并与运动量减少和使心血管疾病（CVD）进一步恶化有明显的关系。过去的 20 年中，美国和其他一些国家，肥胖率明显增加：在 1978 年，1/4 的美国人是超重的（按 BMI 的判断，超重为 25～30kg/m²）；在 1990 年，1/3 的美国人是超重的，增加了 33%。据疾病控制和预防中心（Centers for Disease Control，CDC）最新的图例显示：现在，60%的美国人是超重的。同样，肥胖的患病率（肥胖判断标准是 BMI＞30 kg/m²）从 1991 年的 12%上升到 1999 年的 19%；2000－2001 年是 5.6%。经评估，一年有 30 万人的死亡归因于肥胖，耗费了将近 10%的国家保健治疗费。

身体超重会使脂蛋白发生有害的改变。某些研究证明，脂蛋白异常会使体重增加，也可以使体重减轻。尤其是肥胖的儿童，即使体重略有减轻，也能导致脂蛋白迅速正常化。

总之，研究强烈提示：在日常膳食中，要减少总的脂肪和饱和脂肪、类脂、反式脂肪酸、高半胱氨酸、钠、过量的热卡，并增加膳食中的纤维（尤其是可溶性纤维）、抗氧化剂、叶酸、维生素 B_6 和 Ω-3 脂肪酸，这将会降低大多数人发生心血管病的危险性。显然，适宜的膳食类型应该是富含水果和蔬菜、全麦和全禾类、低脂和脱脂的食品和鱼类、瘦肉、和（或）大豆蛋白质食物。食物烹调时，不要添加饱和脂肪，必要时可加少许液体植物油，最好用橄榄油、玉米油（canola）或其他单一不饱和，不还原的液体油类。蛋黄应该限制在每周 2 个以下。

（一）肥胖的预防和治疗

1985 年，在 NIH 会议上，有关自愿减轻和控制体重的办法（Voluntary Methods for Weight-Loss and Control）的讨论，其结论是：对大多数已有肥胖的成人的干预是无效的，体重减轻后，其中有 1/3～2/3 的人，1 年内又恢复，几乎所有的在 5 年内体重都恢复了。限制热卡的训练和一系列食物疗法，都没有远期的效果。治疗成人肥胖最成功的策略，是把限制膳食脂肪、行为干预技术的发展与有规律的锻炼结合起来。其他有效的策略包括家庭为主的干预和支持者会议。锻炼的重要性已从一项停经后妇女的研究中很好地得到证实，一年时间适度的锻炼（大多是行走），结果体重减轻虽然不太明显，但腹部脂肪明显减少。一些饮食诸如安氏（Atkins）高蛋白饮食已成为热门，但它们的作用还不确定。希望在今后的一些患者可以选择食欲抑制药物和基因疗法，但不可避免地平衡饮食和能量的问题是必须解决的。

（二）逐步实现每天食物的固定搭配

Barnardetal 复习了 30 份关于脂肪摄入量变化的研究报告，概述了常见的与附带相关的因素，包括下面各项：

· 严格限制脂肪的摄入量：脂肪摄入的限制越低，饮食变化的程度越大。

· 经常监测：推荐每月至少监测一次。

· 蔬菜型饮食（素食）：食用蔬菜型饮食比非蔬菜型的，通常更容易达到推荐的脂肪摄入量。

· 早期的住地治疗：参加一个矿泉疗养地或类似机构提供短期强化培训、监督、适当的食物、团体的支持，可能会导致更好地坚持自我选择的长期饮食。不过，这个办法对很多的患者，可能不切实际。

· 家庭的参与：借助家庭成员的参与，结果更能促进其坚持。

· 团体的支持：这不能强制，但它是有帮助的。

· 食物的供应：不需要提供整餐的饮食，但接受某些准备的食品是重要的。

· 对有症状患者需要强调的：这些患者同意使用饮食疗法具有很多的动机，健康高危者也出现类似的动机。

任何患者，在试图应用新的饮食模式之前，应该明确与总的脂肪、饱和脂肪和类脂有关的来源。2 个大样本的对照性临床试验提出，肉、脂肪和油类、乳制品、烘焙好的食品，对于成人饮食来说，比其他任何食物有更多的总脂和饱和脂肪。幸运的是，现在有许多这类高脂食物替代品。低脂或无脂的代用品替代高脂食物（例如，脱脂的乳替代全脂乳，无脂沙拉替代全脂沙拉）。并添加各种水果、蔬菜、谷物，以减少高脂肉类，乳制品，烘焙食品为基础成分食物的消耗。饮食业对低脂或无脂食品需求作出了积极反应。但更大的挑战是期望改变大量摄入复合的糖类。

基于这些行为原则和积累有关饮食和减少风险性的知识，VanHorn 和 Kavey 提出了下列建

议，这有助于促进接受健康的饮食：

·先做饮食评估，然后进行个体化的饮食干预。评估以往摄取量，是确定患者摄取食物中最高的饱和脂肪和脂类所用量的惟一方法。在成人，经常是肉类、脂肪和甜食。在儿童，常常是全脂的乳制品。在孩子们每天的消耗中，推荐四种食物，在学校和家里，改为只用脱脂或低脂饮食制品，这有可能坚持完成第一步的饮食(≤10%的饱和脂肪)计划。

·为每个人提供清晰能辨认的目标。例如，目前食品标签，使它有可能建立一个固定的“脂肪-克-目标”，而不是具体的建议，少于 30%的总热量来自脂肪。它为每个人提供了能检测的客观标准。同样地，确立水果、蔬菜和谷类所需的数量，能更进一步帮助个人摄取所需要增加的纤维、叶酸和抗氧化剂的数量。

·评估当前的变化和确定人们的自信心(自我效能)，以完成自我决断坚持到终点的目标，在以后的每次随访中，重新评估个人的状态。

·鼓励自我监测，通过记录食物和(或)其他简单的方法，计算脂肪/纤维摄入的数量。同样当达到目标食物时，鼓励非食物性的自我奖赏。

·采用其他有利于促进以健康为取向的行为。这些活动包括锻炼，放松技术，减轻应激等。

·通过继续随访、再评估和确立新的需求目标，来防止反弹。

·患者被推荐到注册的饮食学家或其他训练有素的营养咨询师时，则需要相关的少许随访性会议。借助其他健康专业人士提供的综合规定食物的反馈意见，有助于医师考虑决定远期的治疗计划。

五、锻　　炼

缺乏体能锻炼已被广泛认识到是 CVD 的一个主要危险因素；很多的研究已经显示，甚至轻度的锻炼也能减少 CVD 事件的概率，甚至延长寿命。但仅有 22%的成人，每周愿意花 5 次或以上，每次 30min 或更长时间进行轻度至中度的锻炼(该推荐量对心脏血管是有益的)。尽管心脏病患者定期拜访心脏病专家和初级保健医师，大多数医师并不同他们商议有关身体锻炼的问题。2000 年促进国民健康目标之一是，至少增加 50%的初级保健医师，他们将评估和建议他们的患者加强身体锻炼。让他们能看到几种不同类型的有规律的锻炼，确实有好处。对于男性，每周跑步至少 1h 或更多者，有 42%的人减少了患心血管病的风险。那些每天减重训练 30min 的人，有 23%体重降低了，而每天轻快步行半小时者，18%的人有体重下降。

有两项研究，调查了医师劝告患者锻炼的效果。两者都应用了上述的分步骤改变的模式。第一项(PACE，or Physician-based Assessment and Counseling for Exercise 以医师为基础的对锻炼的评估和咨询)，是在候诊室里给予患者一个简短的问卷、评估他们准备改变的态度：如已重视而没打算锻炼；愿意考虑更多的活动；已活动或已经在锻炼。医师给患者一本干预手册，并给他 5min 的说明。再花 10min 进行健康教育。在干预组，这种简单的干预，有增加将近每周做数十分钟散步的 2 倍的效果，(平均增加 37min)。在对照组，则没有任何明显的改变。不过，对这项研究的参与者仅随访了 6 周。第二项研究(PAL，or Physically Active for Life 日常生活中的身体锻炼)使用了相似的设计，证明在 6 周时，略有效果；然而，8 个月时评估，效果已经消失。在 PAL 研究中，效果消失的原因之一，可能是参与者年龄偏大(平均 65 岁)。

然而对于通常推荐的大约 30min 锻炼，有证据显示，每次较短的锻炼可有效的改善心血管功能。一项研究比较了：每次 30min 的锻炼、3 次 10min 的锻炼，或每次 5min 以上，共 30min 锻炼的效果；发现三种方法对改善血压和身体肥胖，产生相似的效益。

关于各种形式的行为干预，有不少的方法鼓励参与者坚持锻炼的计划。首先是从锻炼是有益的角度教育和鼓励患者(使他们从准备锻炼到锻炼)。其次是确定合理的目标，并能随着时间的推移，逐渐地增加锻炼的时间。它可有助于患者和干预专家同意“行为契约”，确定达到特定目标的日期。自我监测也很有帮助(例如，遵守日常活动时间表)，这如同定期为参与者提供反馈和加强信心。认识到有阻力也是很重要的，否则有可能妨碍进一步找到方法来克服阻力。举例说明，如果一个患者难以去健身房，就应推荐他们在家里锻

炼的计划。

六、社会心理的危险因素

应激、抑郁、愤怒/敌意、A型行为和焦虑都认为可能是CVD的危险因素。而把它们作为CVD的风险因素，每种因素的理论和操作都是不同的，都认为是经验提供的CVD不同的危险因素。而且，最近的技术和动物实验表明，其中某些社会心理因素是CVD的致病原因，而另一些则不是。

(一)应激

当问及患者和一般人的时候，他们会把应激列为引起心脏病主要的因素之一，引起心脏病患者的应激常多发于高血压、高血脂引起的患者。可是，作为CVD危险因素的应激的调查，难以定论并已成为伤脑筋的事。既然应激本质上是一种主观的现象，它没有精确的定义，是一种对个人很难或不能控制的不利环境。对一般的人来说，典型应激的包括在人与人之间的争论、工作和家庭的应激、社会的隔离、甚至生活中新近发生的急慢性事件。工作应激，被定义为在工作方法上控制能力低而又不能满足更高工作的需求，工作应激已肯定是高血压进展(男性，而不是女性)、颈动脉粥样硬化和心脏事件与死亡的可靠而恒定的预兆。这一领域的其他专家已论证，工作应激作为工作控制能力低，是一种比较好的评估，并发现这一指数预示着未来的心脏事件。婚姻的应激(不是工作的应激)已报道使有心血管病妇女的预后恶化，然而对于男人来说可能是相对的。

社会的隔离(朋友很少，家庭的或其他方面的封闭)并感觉缺乏社会支持，已发现这都意味着有急性心梗和死亡的倾向。最近，与危险有关的15项研究显示，被社会隔离和(或)感觉社会支持太少的CVD患者，死亡的风险要高3倍(reviewed in Ref. 84)。

急性精神应激(如突然失去一位所爱的人或处于地震中)流行病学的研究已一致地显示，将引起无症状性心肌缺血和增加CVD的发生率和死亡率。

(二)抑郁症

在心脏病的患者中，抑郁症状和疾病预示着心脏事件的复发和死亡，相对危险性是2.6%～7.8%。当所有已知的预示心梗复发的其他因素被控制之后，这种相对危险率依然存在，抑郁症预示再发心梗，是与其严重程度成正比。因此，相当多的证据显示，实际上有抑郁症的心脏病患者，对将来事件的发生有比较高的危险。有广泛的证据显示，临床和亚临床的抑郁症，既预示着CHD的发生，又对已有心梗、不稳定型心绞痛、冠状血管旁路移植手术患者预示着心脏事件的复发。在现阶段，还不清楚抑郁症的治疗是否将会减少复发的危险。

(三)焦虑

已有少数有关焦虑与心脏疾病和复发关系的调查研究。多项有关焦虑症的研究发现，已有某种类型焦虑障碍的精神病患者，CVD的死亡率增加，虽然最近一些小样本的研究发现，焦虑与CVD病人心脏性突然死亡之间有关。然而，在这些研究中，认为焦虑症状并不与心梗复发有关。Rozanski和其他作者假定，焦虑障碍及其症状，可能通过损害迷走神经，引起心脏的自主神经张力的改变，降低了心率的易变性，或两者同时存在，增加了引起心脏病患者突然性心脏死亡的危险。除了焦虑对发病率和死亡率的直接影响外，临床医师应该改变CVD患者恐惧障碍，因为它们影响患者的生活质量。因为很多恐惧的症状与CVD症状类似，由于CVD患者对焦虑症状的反应敏感，能使其警觉性和烦恼发展为特别高。焦虑及其相关障碍的作用将在第91章中进一步讨论。

(四)A型行为

Friedman和Rosenman首先提出的一整套竞争的、怀敌意的、有时间紧迫感的行为构成个性特征(“A型行为”)，A型行为者多见于CVD患者。虽然Western Collaborative Group研究发现，AB型的人发生CVD的危险高达2倍，以及复发心梗的危险高达5倍，但另外几个最近的研究没能发现这种差异。许多论述者认为，敌意，或倾向认为怀疑和猜疑别人，可能是A型行为的有害部分，而这部分，可以进行独立评估这些因素在预测增加心脏病患者风险。4个对CVD患者的研究发现，高度敌意与动脉粥样硬化迅速进展、大面积心肌缺血、血管成形术后较快的再狭窄和较高的心梗复发有关。

(五)社会心理干预

要强调的是 CVD 患者所出现的应激和社会心理因素对于他们疾病的影响,正如最近一些证据显示,社会心理因素预示 CVD 的复发和死亡,所以给于 CVD 患者社会心理的干预看来是合适的。然而,在不同类型的社会心理因素,有许多不同类型的干预目标,其结果也不同。

Linden 和其他人最近对 23 个有对照的社会心理干预的研究进行了 Meta 分析。所有患者正在接受正规的内外科治疗,而且大部分正在同时接受标准的心脏康复干预。随访时间至少 2 年。社会心理干预的结果使死亡率下降了 41%,心梗的复发下降了 46%。有临床意义显著减少了社会心理的不良应激(如抑郁和焦虑),如同在心脏血管疾病危险因素中,血压和血脂的升高的作用一样。仅有三个随访 2 年以上的随机研究结果的报告,但社会心理干预对死亡率和心梗复发的效果仍没有进行。

最近出版的两个大样本的社会心理干预研究值得特别注意。在 1989 年,Frasure 史密斯和 Prince 报告了心梗后的患者($n=299$),他们接受家庭和电话为基础的监测应激的护理干预,结果有利患者生存率。在一项较大的类似随机干预试验($n=1376$)中,没有影响总生存率的结果,但在老年女性中,心脏和其他原因的死亡率增高。在第二项研究中,Jones 和 West 对 2 328 位心梗后的患者进行了一项随机对照性的社会心理干预的研究,在 12 个月的随访中,他们也发现心脏事件复发和死亡率没有差异。

这二项研究中,有二项重要的特征可能解释他们阴性的结果。首先,即没有真正达到显著的减少应激的客观指标。其次,所选择研究的患者,并没有决定,是否他们实际上表现出的任何应激的症状的康复或把社会心理因素作为干预的目标。FrasureSmith 重新进行了她最初的护理干预分析,这些患者在住院治疗期主诉烦恼,并从社会心理干预中获益,对于社会心理的障碍与我们想的一样,很少谈到不利的社会心理干预。然而,对心脏病患者社会心理干预的效果,有待较大的随机试验才能肯定。这样的试验最近 NIH(ENRICHD 试验)已完成他检测了已认知的行为干预在心脏病、社会心理方面的效果以及社会孤独的和(或)心梗后抑郁患者的 CVD 危险因素的效果。结果显示,对一些患者改善社会支持的干预具有一定的效果,但并没有促使其获得较好的预后。然而,在一项试验中让曾经有过急性心脏综合征的患者应用一种抗抑郁的药物(sertraline 舍曲林),获得令人鼓舞的效果。虽然该研究在发病率上没有发现显著的差异,但结果通常是有利的。

七、多重性危险因素

很清楚,对 CVD 来说的行为和社会心理危险因素,在人口中的分布并不均衡。许多患者存在一组行为危险因素与在动脉粥样血栓形成中的多种危险因素相互作用。其中最突出的例子是新陈代谢综合征,又可称为"美国病",已估计现在美国人中就有 5 700 万患病,甚至在作为危险因素的吸烟和高水平时低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)得到调整后,它仍将心血管病死亡率增加了近 3 倍(见第 87 章)。这些患者的临床管理是一项艰巨的问题,很难知道从何开始,而在这个过程中,极少有从抽样到随机对照试验的研究指南。如果患者吸烟,许多临床医师应该建议改变其行为,它能最快、最大地减少风险。不过,临床的经验表明,这并不总是成功的办法。一项对工作机构中中年人群的研究显示,运动也许是行为变化最容易的"入口",他可使以后一些变化更加容易,其中包括吸烟和其他的日常饮食的变化。也从运动是体重管理的起点的价值观得到支持。最好的临床经验法则是进行全面评估患者的心理和行为问题,进行交谈,比较前后的变化,根据患者的变化确定危险行为,并制定一项策略和随访计划。然而,这种综合性评估超出了传统性的心脏病学实践,它包括了心理学家、护士、运动专家和营养师组成的团队。另外,这个项目是为心脏事件后的心脏康复以及二级预防的服务建立基础。

八、临床问题

虽然缺乏大样本的、随机分配社会心理干预,且对 CHD 患者的心脏结果没显示出任何影响,但有足够的证据表明,得到由精神卫生专业人员对有社会心理危险因素的患者进行了规范的、经验性的支持治疗,患者在提高心理功能上能获益。在改善心脏病患者生活质量,和减少心理烦恼方

面，也有益处。首先，很多目标机制说明，有关社会心理因素与 CVD 之间关系是行为性的。因此，假定要减少抑郁的症状就要减少吸烟率、增加身体锻炼和改善饮食习惯。第二，减少心理的烦恼是通过在与医师的对话中，增加患者的倾诉。但是，这些行为机制与其他地方所述的病理生理机制一样，还有待于大样本的和对照性研究。

心脏病学专家应该知道他们的患者已有的社会心理危险因素。询问有关社会的支持和最近的抑郁症状，因为这些危险因素将是患者复发事件或死亡危险增加的标志。如果他们没有心脏疾病危险，应当转介这样的患者到精神卫生专家处进一步诊断和干预研究，这可以改善患者的生活质量和纠正行为危险因素。

九、成 本 问 题

在最近有些社会心理因素研究中，现在已开始实施成本效益和成本支出的分析。例如，在一项对心脏患者的治疗研究中，添加在行为干预上的平均费用是 790 美元。最长的综合性社会心理干预（为了减少 A 型行为），在 Califuraia 冠心病复发的照顾项目（Recurrent Coronary Care Project in Califuraia）的研究显示，干预治疗的患者，MI 再发减少，但治疗每个患者平均需要 58h。这个治疗小组所提供的数字，如在这项研究中出现的情况一样，其平均费用每个患者为 1 200 美元。

十、执行：干预成功的关键措施

回顾本章作为干预策略的证据，得出必然的结论，改变生活方式，将显著地降低 CVD 的风险。然而，无论多么有效的干预战略，未经患者允许的干预，也注定是要失败的。但在未坚持全面治疗方法的、年龄/性别组，社会经济的阶层等因素会通过治疗的过程而变化。因此，人要改变自己的日常饮食少吃、多活动、戒烟、减少他们所体验的应激、改变他们表达愤怒的方式，这些变化是很难的。很清楚，危险的认知并不足以产生这些改变；现在很多人知道吸烟对他们是有害的，他们的饮食是能够改善的等，然而，这些不良行为有赖于他们自己逐渐去纠正。吸烟有愉快感，同时不可避免吸入尼古丁，高脂食物的味道好，锻炼要花时间，对于许多人来说可能会厌烦甚至是痛苦的。在处理应激和愤怒的时候，就意味着需要对我们生活方式进行检验，这会使人不愉快甚至造成许多创伤。不良的健康习惯，在我们的一生中会不断的增强，而且很难改变。显而易见，极为重要的是从小养成健康的行为习惯；父母和老师，他们仍经常为孩子们提供不良的行为模式，也就是说在当时已被孩子所接受的社会行为，而在以后则根本不适用。

许多有关坚持性的问题发生在治疗早期。第一年内，估计有 50%的人停止参与了的心脏康复计划。文献报道，70%停止抽烟的人在开始 4 个月内又抽烟。看来，这不但是早期坚持的问题，而且早期坚持率也预示着长期坚持的问题。

初级保健医师和心脏专科医师，在帮助他们的患者改变不良的健康习惯，和养成健康的行为扮演着重要的角色。很多的患者认为医师是他们的权威形象，因此医师能对他们在行为变化上产生很大的影响。此外，医师能转介患者到其他卫生专业人员处，如营养和运动咨询师以及应激、愤怒管理的治疗学家。但这些常常因许多原因而失败。首先，虽然大多数医师都知道健康行为的重要，但他们可相信，患者根本没有关心它们，或医师可能不知道如何向他们提出这样的改变或将如何转介这些患者。第二，在目前有理赔的状况下，许多医师对每个患者所花的时间极其有限。

事实上，目前已知有很大的可能性，如何最大限度的让患者相信，坚持健康行为，可以进而改善他们的健康。Burke 和同事们的一篇优秀综述对这些方面提供了大量的细节；下面提供的是简短的摘要。它简单地论述了一些策略，显示出可以改善 CVD 患者的行为干预。

· 签署协议：医师或其他卫生专业人员与患者之间写下协议，确立以后需改善的特别行为，并经患者的同意，对这些既特别又可行的行为应该给予简单描述（例如，每天热卡的数量，每天摄入的水果和蔬菜量，心血管方面的锻炼所花费的时间，多少小时的减轻压力治疗）。行为 清单将由患者保存。

· 行为的技能训练：患者能够参加一些课程，如教他们健康的烹调方法，运动前、后适当的伸展技术，以及如何应付引起愤怒的要领。患者可能有从事健康行为方面愿望，但没有技能，他们往往

倾向于使用自己旧的、破坏性习惯。

·自我监视：很多患者是没真正察觉到他们所使用的某些不健康的行为的程度。他们自己监测每天抽香烟的支数，监测他们每天脂肪的摄入量（现在的包装使得做这些事情比较容易）等都是有用的。在改变行为中，第一步是设立基线，这样患者能看到改善。

·自我效能的强化：患者的自信心使他们有能力从事特别行为，如吃更健康的饮食或特别频繁的锻炼，已显示出，这是他们从事行为方面改善的一个重要的因素。以上讨论的自我监视，提供了基础水平，然后才能形成成文的改善方法。即使是很小行为变化，都将增加患者的自我效能，将继续促使患者产生更多积极的变化，然后提升更大的自我效能等。医师或其他卫生专业人员的重点，只能放在为行为改变，进一步促使患者提高自我效能的方法。

·电话/邮件联系：这种提醒已经证明在执行干预过程中有积极效果。

·配偶的/社会的支持：大量研究表明，其他方面如患者的社会环境中，在执行干预过程中也具有戏剧性的效果。在和患者讨论其行为的改变时，有支持他的人是有帮助的。如上述的那样，运动和（或）日常饮食达成的协议，有支持他的人参与，可能显著促进其效果。患者将继续执行他（她）的计划。相反，当有一个直接的其他原因，如配偶继续延用她或他自己的不健康行为——如继续吸烟，或用谩骂或其他不健康的方法表达愤怒——则可能妨碍患者的行为变化。

·变化的阶段性：前面，我们讨论了这样的事实，在他们的行为改变中，不同的人可能有不同的准备阶段。因此，一个患者可能仅准备讨论戒烟的必要性，而另一个人可能实际上已准备好戒烟。研究表明，对正在准备戒烟阶段的患者进行规劝是有帮助的。很明显，上面阐述的技巧是附加的；一种以上的办法联合使用，可能会有助于患者的依从性。另外，在尝试过程中，很多的患者将会失败，这也是很清楚的。然而，值得注意的是，患者从不能戒烟，直到他或她第一次尝试戒烟。因此，产生这种行为是医师付出时间最好的回报。

·专业人员的支持：我们强烈推荐初级保健医生开发卫生保健专业网络，并支持他们努力为患者在特别干预策略方面提供帮助。

对 CVD 来说，要消除药物和外科干预的需要，还有很长的路。然而，我们在未来还将沿着这条以前走了相对短时间的路前进。通过提倡这些策略，建议并和患者讨论这些策略，以及把患者转介给其他的卫生保健专业人员，这才能消除对更传统的干预的实际需要。

十一、结　论

在心脏病学中，行为技能的潜在应用是庞大的，并在很大程度上没有实现。原则上，它们有助于防止疾病的发生，一当疾病确立可治疗它，并可与其他各种治疗方法结合使用。尽管已证明许多计划是有效的，但在实践中，只有少数的心脏专科医师有时间或有兴趣重视它们。将来的成功，取决于医师较好的教育、团队的合作以及对行为干预价值的认识这三方面。

诚谢

该手稿的准备获得了 American Heart Association Grant 9750544N and National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Grants HL47540 and HL67439. 的大力支持。

参考文献(略)

见本书所附光盘

第 108 章　心血管病保健中的补充和替代医学治疗

Mitchell W. krucoff/Richard Liebowitz/John H. K. Vogel/Daniel Mark

（张　弢　尹立雪　译　杨兴生　李清亚　校）

一、生物学为基础的治疗：选择性的草药和膳食补充 / 2323
（一）植物性药品 / 2323
（二）大蒜 / 2323
（三）山楂 / 2324
（四）银杏 / 2324
（五）马栗子树（欧洲七叶树）提取物 / 2324
（六）普利醇 / 2324
（七）没药脂 / 2325
（八）红米酵母 / 2325
（九）膳食补充剂 / 2325
（十）乙醇 / 2327
二、身体调整疗法 / 2327
三、能量疗法 / 2328
四、精神-身体干预 / 2328
五、替代医学系统 / 2329
六、结论 / 2330

美国心脏病学院（American College of Cardiology，ACC）指定一写作组，撰写关于补充和替代医学（complementary and alternative medicine，CAM）实践的一致意见的论文后，健康保健的概念、研究和实践，为心脏病学家正式开启了一个独特的领域。因为患者使用 CAM 治疗的趋势呈指数上升，心血管保健这一“高技术”领域中，对 CAM 治疗作为辅助手段的专业兴趣也日益增长。在极不规范的 CAM 实践中，被夸大声称的功效、骗术和症状明显的毒性也伴随而来。由互联网和全球范围的媒体获得信息，由商家和 CAM 的从业者对相对未受限制的产品和服务信息的宣传，以及患者健康保健的自我选定，和整体范例产生的广泛文化兴趣，要求心脏病学家要更好地获取关于 CAM 治疗的信息。至少，这种教育可以促成医患之间更亲切的、更少防御性的对话交流。心脏病专家对 CAM 治疗学的知识将更有利于鼓励和设想许多必要的研究方向和策略，更加集合临床战略所必需的优化数据以驱动心血管治疗的实践。

许多 CAM 治疗方法在文化为基础的卫生系统中，已实践了数千年，有关的文献报道日益增多，但从这些领域中多数的现代标准看，仍非常不成熟。美国心脏病学院（ACC）的引言中评述到，“选择的议题涵盖了专家们的共识文件，因为技术和临床实践的基础证据和经验未被认为已充分良好地发展，故难以用正式的 ACC/AHA 实践指南进行评价”。许多 CAM 疗法缺乏命名法、实践方法的认证标准或供消费草药的有效成分，关于在选择心脏患者中的实际安全性和功效，很大程度上混淆了系统化评价。就像医学实践中其他领域的不成熟文献一样，调查者偏见、报告偏见、出版者偏倚，都可能影响对可用资料的解释。

更为重要的是现代医学技术和 CAM 治疗实践真正的融合，是对从事康复和如何研究界定可能达到理想康复方法的全新模式的挑战。现代科

学倾向是将生化机制纳入已被临床方案验证的临床实践疗法，而忽略了整体概念；实际上，实现真正称为康复的转变，是人的整体系统，与 20%思想-身体-精神相互作用的过程。为了推动 CAM 疗法领域向前发展所进行有意义的研究，必须是发展具有伦理学和健康而有力标准的临床研究设计和机制的研究，并在敏感的文化隐喻中了解治疗实际上是如何起作用。

在国家卫生研究院的替代医学办公室发展成国家补充和替代医学中心（National Center for Complementary and Alterative Medicine，NC-CAM）后，更全面的关注和研究资源已经转向其中一些问题，并发展了所需的基础设施。即使名词如替代的、补充的、整合性的，以及其他名词仍然在不断变动中。在本章中，作者选定的疗法和参考一般论题的框架，NCCAM 已发展为 CAM 尽可能具体应用 NCCAM 的，心血管方面著名的 5 个关键治疗领域：生物学为基础的治疗，调整、身体为基础的治疗，能量疗法，心身干预以及替代医学系统。

一、生物学为基础的治疗：选择性的草药和膳食补充

草药、维生素和食物衍生物、茶、乙醇、坚果、大豆和其他特殊饮食成分，作为在以特色文化为基础的药物在健康保健方面已经有长期的地位。大多数病例最初有益的科学建议来自于不同队列的流行病学比较研究，对它们的解释受限于疾病不同的内源性状况和对这些物质的不同消费兴趣水平，这些物质本身又可能有多变的活性化合物浓度。早期产生假说的研究，是由后来的病例对照研究及一些大的前瞻性系列研究所代表性证明。在心血管应用方面，较小的前瞻性研究，包括对低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、血小板功能、内皮功能和免疫/炎症活性的效应的研究。有些较大的随机对照研究使用临床结果作为最终的观点。

（一）植物性药品

植物性药品的医学应用始于 7 000 年前，有记载的历史至少有 3 500 年，希波克拉底、Theophrastus 和 Pliny 等伟大的古代医生已将植物性药品进行分类，并有图解，对每一种活性植物有特定的标注说明。未加工的植物性药品被单独使用或与其他植物合用，直至 19 世纪，才有了个别活性成分的鉴别和分离，并已实施完成。现今处方药品中大约有 25%来源于植物。同时，天然全植物产品的应用又重新引起了消费者的兴趣。公众对草药产品的兴趣和需求所产生的显著结果就是 1994 年通过了膳食补充健康和教育条例（Dietary Supplement Health and Education Act，DSHEA）。草药、维生素、矿物质和蛋白质被归为膳食补充物。厂商被获准描述这些补充物在身体的“结构或功能”上的作用或消费这些膳食配料获得的“益处”。要应用这些声明，厂商必须证实它是真实的、非误导的，产品标签必须标注说明“此说明未经食品药物管理局评价”。此外，DSHEA 产品，在产品的生产过程中和标签上必须保证活性成分的浓度和生物利用度。即便如此，单独的检查显示，产品标签和实际化合物浓度之间存在极大的不一致性。在这种情况下，对活性处方化合物补充剂的潜在掺假、准备物的污染、草药与草药和草药与药物相互作用的安全性应引起特别的关注。对植物药材化合物安全性和功效的研究，因缺乏这种标准化而受到阻碍，最近，FDA 已重新考虑这些问题，现在正推动对植物性药材的标签说明和保证活性化合物的浓度。

（二）大蒜

长期以来大蒜已被吹捧为对免疫系统活性的调节、高血脂和高血压的治疗、心肌梗死的一级和二级预防有作用的一种天然物质。大蒜的医学应用可以追溯到古代的巴比伦和古代的中国，也在西方民间医学中长期应用。大蒜素被认为是潜在的具有心血管活性作用的物质。大蒜素含量取决于大蒜制备的方法，捣碎的生大蒜中，蒜素浓度最高。现在已经提出大蒜有多种作用机制，包括减少胆固醇和脂肪酸的合成，减少胆固醇的吸收以及潜在的抗氧化作用。大蒜的抗血小板和纤溶活性也已见报道。

大蒜的临床研究产生了相互矛盾的结果，在那些显示大蒜有效性的实验设计中，可以看出，存在着明显的设计缺陷。短期研究显示，服用大蒜的患者，对脂质代谢有一些效果，而单独使用大蒜 6 个月或更长时间的长期研究，却未显示出持久的益处。大蒜对高血压有效性的研究，也受制于

不佳的方法，结果显示，血压仅有很轻的、多半不明显的降低。大蒜补充摄入在心脏疾病一级和二级预防中，指征不充分，不足以推荐使用。

大蒜在围手术期和与其他抗凝化合物合用时，它的抗凝性能是有疑问的。大蒜也被提及会降低某些 HIV 药物的有效性。大蒜的副作用很小，不外乎偶尔的大蒜过量摄入所致的恶心和发生不悦的气味。

（三）山楂

山楂树是一种矮小树种和灌木，其分布遍及北美、亚洲和欧洲。对心血管适应证包括充血性心衰(CHF)、心绞痛和心律失常。山楂的活性被认为与一些关键成分的存在有关，包括类黄酮(flavonoids)和寡聚前氰定(oligomeric procyanidins)。

文献复习有明确证据显示，山楂对轻、中度充血性心衰有治疗效果。动物和体外模型显示，其作用机制类似洋地黄的正性肌力作用，通过 cAMP 单独起作用。也有直接扩张血管作用的证据。已有证据表明，它对充血性心衰(CHF)患者，有增加心脏最大工作负荷能力和减轻症状严重性的功效。一个非对照研究也报道，在Ⅱ～Ⅲ级心力衰竭的患者中，用血管造影测得的射血分数，从 30%增加到 41%。山楂对患者死亡率的影响，未见有报告。只有极有限的资料表明对心绞痛有确实的效果。抗心律失常的资料目前仅限于动物研究。

充血性心衰病人，山楂的常用剂量是 300～600mg，每日 3 次，含有标准的 2%～3%的类黄酮或 18%～20%的(原花青素)前氰定的浸出液。可能要 6 个月才能完全显示出疗效来。避免与心脏配糖体类和中枢神经系统抑制药合用。副作用很少，包括胃肠道不适和镇静。

（四）银杏

银杏提取物由银杏树叶中分离出来，它作为一种植物性药材的历史可追溯到 3 亿年前，最早出现在欧洲各地，这种树在冰川时代灭绝，仅存于中国和日本。在美国银杏是最普遍被购买的草药，年销售额在 1.5 亿美元以上。因其所具有的功效，而广泛应用于治疗非痴呆相关的记忆问题、阿尔茨海默病(老年性痴呆症)和眩晕。银杏也被建议用于治疗间歇性跛行和周围血管疾病。

银杏已证明可以抑制血小板激活因子，降低血液黏性，减小血管阻抗。银杏对周围血管病有效的机制还不清楚，个案研究已揭示其在提高平均无痛步行距离上的益处。两个 Meta 分析检验了这个文献并报道，步行距离具有统计学意义的提高，平均大约 25m。这种差异的临床意义受到质疑。

银杏治疗间歇性跛行的常用剂量是 40～80mg，每日 3 次，50∶1标准化的提取液，它含有 24%的银杏黄酮配糖体。使用银杏必须谨慎，因为它抑制血小板聚集因子，且已被报道会增加自发的和创伤相关的出血，包括术中出血和其他操作的出血。银杏与肝素、华法林、氯吡格雷(clopidogrel)和其他可能增加出血危险的化合物合用也要小心。在至少一个病例报告中被提及银杏会减少曲唑酮(三唑酮 trazodone)的代谢，可能是因其抑制单胺氧化酶所致。副作用常见，包括头痛、头晕、胃肠道不适和皮肤反应。

（五）马栗子树(欧洲七叶树)提取物

马栗子树世界各地都有，它的种子中含有被称为皂角苷的活性化合物，它有轻度的抗炎症性能。七叶皂苷，一种三松油烯皂苷的结合物，似乎是其药理学活性成分。其作用机制被认为是对钙离子通道的敏感性和小血管的对水通透性的确切效应。传统上，这种植物药材已被用于痔、风湿病、肿胀、静脉曲张和大腿溃疡。研究集中于马栗子树提取物治疗慢性静脉曲张。大量研究报道，马栗子树提取物优于安慰剂，与弹力长袜具有同等功效，客观上可明显减轻大腿水肿，主观感受上可减轻疼痛和沉重感。

马栗子树提取物的常用剂量是 300mg，每日 2 次，标准化每剂含 50mg 皂角素，每日皂角素总剂量为 100mg。副作用很小，包括头痛、瘙痒和头晕。对肾脏损害的危险尚无证据。

（六）普利醇

普利醇(policosanol)通常是甘蔗蜡中提取的脂肪醇 (C24-C34)混合物，其他来源有米糠蜡和蜂蜡，主要活性成分是二十八醇，也存在于小麦胚芽油及其他植物油中。普利醇能抑制胆固醇的生物合成作用，位于从醋酸盐到甲羟戊酸之间，以及增加低密度脂蛋白受体依赖的处理过程。尚无证据显示，它有直接抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶

A 还原酶(HMG-CoA 还原酶)的作用。在古巴，普利醇已被广泛应用于临床和研究。这些研究提示，它有降血脂作用，大约可降低 15% 的总胆固醇，20% 的低密度脂蛋白胆固醇，使用较大剂量时，则可降低低密度脂蛋白胆固醇至 30%。使用 6～8 周后，就可见到最大效益，研究证明，效果可长达 1 年以上。在高胆固醇妇女中进行的一项 10mg 普利醇和 20mg 氟伐地汀(fluvastatin)的配对研究表明，普利醇的降脂效果稍优于氟伐地汀，且仅普利醇明显抑制 LDL 对脂质过氧化反应的敏感性。最近的一个综述提及了普利醇的功效；并提出，在大量患者希望用天然合成物替代化合物降胆固醇的情形下，普利醇具有独特作用。

普利醇的起始剂量是 5mg/d，最大剂量可增至 20mg/d。副作用不常见，最常报道的有体重下降、多尿和头痛。需要注意的是普利醇可能有潜在的抗凝活性，它与任何会增加出血危险的物质合用应慎重，也有一报道称，左旋多巴(L-dopa)与普利醇合用时，会增加 L-dopa 效应，导致运动障碍。

(七)没药脂

没药脂(质)是一种从印度香胶树(mukul. myrrh)中分离出的物质，在传统印度医学(印度草医学)中已使用数千年，用于治疗关节炎、消化疾病、皮肤病和月经紊乱。今天，没药脂被用作降血脂药，认为它通过阻断肝细胞内的法尼酯(farnesoid)X 受体，从而改变胆固醇代谢而发挥作用。没药脂的研究已证明，它能使总胆固醇和 LDL-C 降低 15%～23%，三酰甘油降低 20%。没药脂固酮(guggulsterones)的常用剂量是 100mg/d，副作用常局限于轻微的消化道症状。有一些证据提示，当没药脂和地尔硫革(diltiazem)或普萘洛尔(propranolol)合用时，可能降低这些药物的生物利用度，从而减弱临床效果。

(八)红米酵母

红米酵母(红麴菌，Monascus purpureus)是从生长在米中的酵母中分离出的一种物质，在远东，红米酵母作为一种食物原料和民间草药已有数千年历史。在 1970 年，就被提及酵母的一种物质莫那可林 K(MonacolinK)，洛伐他汀(lovastatin)，是一种羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制药。红米酵母中，洛伐他汀的浓度不同，但平均重量为 0.4%。

在一项 187 个样本的多中心研究中，红米酵母降低总胆固醇达 16.4%，低密度脂蛋白胆固醇达 21%，三酰甘油达 24.5%，以及总胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇比率降低 17.7%，而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)增加 14.6%。报道的红米酵母副作用不多，主要包括胃肠不适、头痛和头晕。必须从理论上加以考虑红米酵母是一种典型的 3-羟基-3 甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制药，并慎重对待其潜在的副作用，包括横纹肌溶解，故建议慎用。同样，应考虑洛伐他汀与其他药物会发生相互作用，当红米酵母与烟碱酸、大环内酯类、环孢素、酮康唑和其他物质合用时，要谨慎。商品的推荐剂量是每天 2.5～10mg，相当于每天洛伐他汀的量。

(九)膳食补充剂

许多膳食补充剂已被假设对心血管疾病是有益的，它们包括抗氧化维生素、维生素 B、Ω-3 脂肪酸、植物固醇、可溶性纤维、大豆、坚果、乙醇和茶，其中一些也在本书的其他章节中讨论(如第 43 章)。

1. Ω-3 脂肪酸　Ω-3 多不饱和脂肪酸(FAs)可从植物或海产品中分离而得。主要来源于植物的 Ω-3 脂肪酸、α 亚麻酸(ALA)，存在于大豆和它的制品豆腐中，以及芥花籽油(canola、oil)，亚麻种子和坚果中。分离自海产动物("鱼油")的 Ω-3 脂肪酸，包括二十二碳六烯酸(Docosahexaenoic, acid, DHA)和二十五碳烯酸(Eicosapentaenoic, acid, EPA)。典型的膳食来源，包括鲭鱼、鲑鱼、青鱼、沙丁鱼、凤尾鱼和金枪鱼。早期所提出的鱼油可能有益的结论，来自格陵兰岛和阿拉斯加的因纽特人与其他人群的流行病学对比研究，因纽特人食用高脂饮食，其中有来源于有高成分 Ω-3 脂肪酸的海豹和鲸鱼肉。尽管是高脂饮食，与对照人群相比，他们的血脂水平更好，冠状动脉疾病(CAD)的发生率也低。1980 年，3 个流行病学随访研究发现，每周吃鱼的人，由冠状动脉疾病所致的死亡率更低。

目前至少有 15 个前瞻性队列研究，观察食用鱼对冠状动脉疾病预后的影响。总之，这些研究提示，食用鱼有保护作用，对致死性心肌梗死的保护强于对非致死性心肌梗死。另一些报道提示，

摄取鱼油的男性，可以减缓自身冠状动脉和静脉移植物的动脉硬化进程。

四个随机对照试验研究，给冠状动脉疾病患者应用Ω-3脂肪酸胶囊或食用鱼油。其中最大的是GISSI预防研究，该试验有5 666个心肌梗死后患者参加，随机分入每天1g Ω-3脂肪酸组或常规治疗组。初步的分析显示，所有原因的死亡率下降了20%($P=0.01$)，猝死率下降了45%($P<0.01$)。

对1966－1999年发表的11个Ω-3脂肪酸随机试验(7 951例干预患者，7 855例对照患者)Meat分析发现，非致死性心肌梗死下降20%($P=0.16$)，致死性心肌梗死下降30%($P<0.001$)，猝死下降30%($P<0.01$)，总死亡率下降20%($P<0.001$)。没有证据显示饮食或非饮食源的Ω-3脂肪酸有不同的效果。

已提出了几种有关Ω-3脂肪酸有效的机制。几个研究观察到，猝死的发生率下降，它支持Ω-3脂肪酸有直接抗心律失常效果。大剂量Ω-3脂肪酸使血清三酰甘油浓度明显降低和血压轻微下降，它们也减少血小板聚集。其他可能的机制包括抗炎效应和增加一氧化氮的产生。

目前美国心脏协会(AHA)推荐作为心脏保健膳食的一部分，每周食用2次鱼(尤其是含脂高的鱼)。使用鱼油补充物作为二级预防计划的一部分也是合理的。缺乏大样本、安慰剂对照的随机试验，妨碍了现阶段更肯定推荐使用鱼油的发展。

2. *抗氧化剂和抗氧化维生素*　大量流行病学证据表明，高抗氧化剂膳食和降低冠心病危险性之间存在明显相关。多数研究，观察了膳食及其中的维生素成分，而少数研究，观察了补充使用的维生素情况。

维生素E是包括四种生育酚和四种三烯生育酚类的多分子聚合体。A-生育酚是血浆中最普遍的和最强有力的脂溶性抗氧化剂。几个大型流行病学研究包括有超过170 000样本，评价了来源于饮食和补充的维生素E与冠心病预后的关系。其中3个研究发现，补充的维生素E与严重心脏事件的下降明显相关，尤其是剂量>100U，使用持续2年以上者。

现在有5个使用维生素E进行一级(两个试验)或二级(三个试验)预防的随机对照试验。剑桥心脏抗氧化剂研究(CHAOS)显示，400～800U维生素E用于二级预防，在试验结束时减少了47%致死性或非致死性心肌梗死。但是，更大样本的、更近期的心脏结果预防评价(HOPE)试验，给高危二级预防人群摄入400U维生素E，发现对不同的预后指标，包括用超声评价颈动脉疾病的进展，没有治疗效果。GISSI预防试验，给大约8 000患者，摄入300U维生素E，也未发现有益的效应。最后，一级预防计划协作组(PPP)给4 495个有一个或多个主要心血管危险因子的人摄入300U维生素E，也未发现有治疗效益的证据。到目前为止，无论是冠心病的一级预防还是二级预防，都尚无证据支持补充维生素E的作用。

维生素C是一个强水溶性抗氧化药。流行病学证据表明维生素C对冠心病预防的是有较好的效应的，但比维生素E更少有说服力。几个随机试验观察了补充不同剂量维生素C对冠心病的预防作用。在心脏保护研究中，将20 536个冠状动脉疾病或糖尿病患者，随机分入抗氧化药维生素组(600mg维生素E，250mg维生素C和20mg β胡萝卜素)和安慰剂组，发现食用维生素的方案是安全的，但经过5年治疗，没有发现有治疗效益的证据。相反的，在抗氧化药补充物预防动脉粥样硬化的研究(Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis prevention，ASAP)中，将高胆固醇患者，随机分入每日2次补充维生素E 136U，缓释维生素C 250mg，维生素E 136U+缓释维生素C 250mg，或单纯安慰剂组，440名患者完成了6年的研究，发现维生素补充物减慢了25%的颈动脉粥样硬化(用颈总动脉中层内膜厚度来判断)。

3. *B族维生素*　血浆高半胱氨酸(homocysteine)水平中度升高，明显增加了动脉粥样硬化疾病的危险性。高半胱氨酸的代谢需要几种B族维生素作为协同因子，尤其是维生素B_6、维生素B_{12}和叶酸。补充叶酸，合用或不合用维生素B_6、维生素B_{12}，均可降低高半胱氨酸水平。流行病学研究提示，B族维生素补充物，可通过这种机制或其他未确定机制产生潜在的心血管效益。目前正在进行几项临床试验，就是观察这些维生素

对血管疾病患者的效益。

4. 螯合疗法(Chelation Therapy)　乙二胺四乙酸(ethylenediamine-tetraacetic acid,EDTA)静脉内滴注是常用于治疗动脉粥样硬化血管病的一种替代医学。该疗法最基本的原理是 EDTA 螯合可移除粥样硬化动脉病变中的钙。但很少有经验支持这个推定的机制,也很少有如抗氧化效应那样的其他效益。螯合疗法的证据包括病例报告和总数超过 4 600 患者的一系列研究,大量描述了 EDTA 螯合疗法的效益。

还有 4 个关于螯合疗法的随机试验,但病例数都很少。最近的一个研究是评价替代治疗策略对实现心脏健康的计划(PATCH),它将 84 个稳定型心绞痛患者,随机分入螯合治疗组和安慰剂组,随访 6 个月,该试验中事件发生率很低,两组间无差别。调查者的结论认为,需要更大型的试验。

国家卫生研究院最近出资进行一个螯合疗法的大型随机试验,评价螯合疗法(Trial to Assess Chelation Therapy,TACT)。这项试验开始于 2003 年,将 2 372 个年龄≥50 岁的已有心肌梗死的患者,随机分入螯合治疗组和安慰剂组,2007 年将有试验结果。

5. 可溶性纤维　膳食纤维补充物,已显示对低密度脂蛋白胆固醇和血糖水平产生理想的改变。流行病学发现提示,其对冠状动脉疾病及其结局可能有影响,但尚缺乏有关这些补充物对心脏结局效果的前瞻性研究。

6. 大豆蛋白和异黄酮　大豆蛋白替代动物蛋白,可使低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和三酰甘油明显下降。目前还不清楚,这是否反映了大豆或异黄酮的独特效果,或仅是膳食中动物蛋白和脂肪的摄入减少所致。

7. 植物类固醇　植物类固醇(Plant sterols and stanols)已确实显示出有降胆固醇作用,商业上,现已应用于人造奶油(植物黄油)产品中。这些复合物的长期效果,有待进一步研究。

(十)乙醇

许多报道已揭示,饮用少至中量的酒可减少卒中和心肌梗死的发生率,改善间歇性跛行患者的功能,提高心血管病存活率。改善血管扩张和中枢神经系统的作用,以及乙醇配制品如红葡萄酒中的抗氧化物质,并显示出是上述潜在机制的效果。众所周知,乙醇是一种心肌毒素,敏感的人大量饮酒,对其他终末器官如肝脏、胃肠道和中枢神经系统也有同样的潜在危害。2001 年美国心脏协会(AHA)已对此专题发表了科学咨询报告。

二、身体调整疗法

针灸、穴位、推拿的各种手法及技巧代表着以身体为基础的调整疗法。其中最有丰富科学信息的是针灸的功效。

针灸:古代中医疗法,针灸,随着 1970 年早期开始的,美中间交流的增多,人们对针灸的兴趣也日益俱增。全世界有 40%以上的医师向他们的患者推荐针灸,50%的医师想把这种方法加入他们的治疗设备中。在美国,尽管不要求有执照的医师施行,但由他人,如那些受过中国传统医学(中医)培训的人施行针灸治疗,现在仍有 35 个以上的州受到管制。并且,FDA 规定,使用一次性不锈钢针灸针。国家卫生研究院发表了一个声明,指出许多与针灸相关的议题,需要做进一步的定义,它们包括功效、伪效应、不良反应、针灸穴位、培训、证书和作用机制。

临床上,针灸大多数用于治疗疼痛。在心血管保健方面,针灸已在三个领域进行了探索:缺血性心绞痛、高血压和心律失常。使用针灸治疗心肌缺血、高血压和心律失常的基本原理可能源于其抑制自主交感释放的能力。针灸技术可能在下丘脑、中脑和脊髓的许多区域,释放与传递信息,影响交感神经活性有关的,阿片类物质。其他还可能有与针灸的心血管效应相关的神经递质,包括 γ-氨基丁酸、5-羟色胺和乙酰胆碱。既然多达 40%的患者存在安慰剂效应,且针灸似乎仅对 70%的患者有效,故其实际效益代表着一个狭窄的作用范围。

治疗机制的研究提示,针灸所致的儿茶酚胺减少,可能影响心肌缺血和应激所致的高血压。这些研究指出,针灸可能是通过减少心肌耗氧,而不是增加冠状动脉血流来治疗心肌缺血。在对中度心绞痛和运动耐受的伪针灸安慰对照研究中,Ballegaard 未能证明针灸可以使心绞痛发作次数及硝酸甘油使用减少,或运动耐量的改善。而另两项包括了已接受极好的内科治疗的严重心绞痛

患者的试验显示，针灸可改善运动能力和心率×血压的值，特别是在用针灸降低了交感神经张力时。目前尚未有针灸可降低缺血性心脏病死亡率或减少其他临床结局的研究报告。

针灸可能影响一般血管的反应性。已有报道，与伪治疗相比，针灸对原发性雷诺现象寒冷所致的血管收缩有改善作用。尽管针灸对血压的绝对效应报道很少，它可能改善高血压。在受中枢神经系统调控的选择性高血压综合征中，这些发现可能更有深远的意义。

针灸控制心律失常的可信资料很少。针灸可能抑制由刺激下丘脑或室旁核或摄入二氯化钡($BaCl_2$)引起的室性期前收缩。对在其他药物或治疗方法中的患者选择加用针灸后增加效果的程度，还需要专门的研究。

很多作者认同，针灸导致不良事件的风险很小，由医师进行的针灸，其不良事件的发生率低于10%，气胸、脊髓损害、肝炎、HIV感染、心内膜炎、关节炎和骨髓炎都有过报道，但很罕见，总发生率低于2%。非医师施行针灸者，尽管严重事件的风险低，可不良事件风险较高(可达30%)。

三、能量疗法

生物能量或能量疗法是一系列有治疗功效的“自控训练”，认为可以利用无形的自然力量来影响生理、情绪、精神的康复。虽然从业者宣称可以看到、摸到或甚至感受到颜色、排列、强度和实践中这种能量流，但没有科学的证据显示或描述，与许多这些技术相关的实际的生物能量领域的特征。在几个古代东方实践中，详细的能量子午线图和瑜珈(Chakras)已广为人知，生物能量训练的例子包括治疗性和愈合性的按摩、养身、水晶疗法和磁铁疗法等。能量疗法通常是由一个操作者通过“感知”或“读懂”能量类型，然后添加或操纵这些能源模式进行诊断和治疗，而患者处于被动的角色。很可以想象安慰效应、催眠和其他恍惚状态，可能在很大程度上属于使用隐喻的领域。

古代中国传统养身功治疗的实践者，应用深呼吸和身体移动来获取和聚集重要的生物能量——气。在心血管应用方面，据称，养身功可以影响心脏患者的高血压以及增高迷走神经张力，改变心率的变异性而改变猝死的发生。养身功也可缩短心肌梗死患者住院日期，和降低卒中死亡率，这些发现的可重复性有待验证。

具有治疗功效的推拿和按摩治疗，从概念上讲是生物能从治疗者到患者的集中和传递，无论是直接触摸患者或接触其身体周围的能量场，使患者能量场的再建立和再排列。能量聚集并通过解剖上相关的轮穴(Chakras)顺着脊柱和中枢神经系统传递，能量在轮穴间和轮穴周围的流动，取决于身体内和身体周围的场的路径或经络，通常包括在这些实践概念的模式中。

有报道住院患者进行治疗性按摩、推拿，可减轻焦虑，在介入性操作前按摩、推拿对血清儿茶酚胺也有潜在的作用。在一项关于急症经皮冠状动脉介入治疗前，治疗性推拿、按摩的小规模试验研究中，认为这一物理疗法与改善短期预后的趋势。

因为缺乏已知的作用机制，评价生物能在医疗过程的安全性仍有问题。虽然生物能治疗被从业者们广泛认为安全可靠，但在将来对这一领域的研究中，必须考虑应仔细观察它的安全性和功效。

四、精神-身体干预

一个很大的、连续观察的文献提供的证据表明，有或无急、慢性应激；情绪状态如强迫性行为、抑郁、敌意；精神态度如信念和希望等，和相互的支持系统，如人际交往和社区联系与心血管疾病的预后如高血压、心肌梗死、卒中和心源性死亡都有明显关联。这些观察的结论，可能来源于对应激的遗传生理反应，并可测得对儿茶酚胺水平、皮质醇水平、血糖代谢、自主神经张力、血管张力、血液凝聚力、痛觉和免疫反应的影响。目的论式的解释“战斗或逃跑”反应通常被认为是生理保护性机制。然而很清楚，慢性的、重复的过度刺激或已存在心脏病的情况下，应激、孤独、愤怒和沮丧的作用可以达到病理性的程度。而且这些情绪和精神状态，常伴随有相应的行为如吸烟、进食障碍、肥胖、糖尿病、高胆固醇血症、缺少运动的生活方式以及高血压。也许应将这个情绪-身体轴的处理和治疗策略融入现有主要药理治疗中。目前仍不清楚，心身或身心-精神疗法的实际能力对心血管疾病自然病史是有益的。

身心疗法，通常被描述为给予同步的训练学

习可以影响身心和谐。技术训练也许着重于精神部分，如意念、放松疗法、引导想象、音乐和愉快的笑，产生“继发”的放松，平静，或者身体的活力。或者他们也可能强调身体的部分，如运动、太极和瑜珈，产生继发的思想平静或精力充沛。在许多这些技术训练中，通常最强调的是注意和控制呼吸，常常是将呼吸点由胸部转移到放松的腹式呼吸。同样的，身心康复技术的最终目标，是促进或恢复精神和身体的平衡，表现为情绪安定平和、身体充满活力。文化植根于学科，这种平衡和走向它的构想不仅是为健康和康复为导向的，也是提供快乐源泉、感受生命意义的明显的精神渠道，甚至是一个对统一的或非凡本性的认识。

安慰剂效应，在身心疗法实践中很少明确地使用，但在康复科学上则有强烈的兴趣。暗示和信念已重复地显示出对身体的症状，如心绞痛可产生显著的变化。而历史上等同于神经症或欺骗行为、“没有事”或其他阴性含意。近来大量安慰剂效应的研究中，认为安慰剂是一个可能的窗口，由此可内在地引导康复过程和发掘在医学实践中目前未开发的人类潜力。

已有报道的，应用于心血管疾病的一种身心疗法是放松疗法，可引发相对的心动过缓、血管扩张和脑电图改变，这些已被描述为“放松反应”。放松疗法通常包括放松的腹式呼吸、用镇静药或相关技术安定情绪，以及躯体的放松。放松疗法常用于减轻应激，包括用于心脏介入性操作前的应激。放松疗法可降低血压，以及可能对有冠状动脉疾病危险因素的男性产生较好的结局。在已知有心脏疾病的患者使用放松疗法，可能对改变血管张力或心脏节律无效的认识，也需要仔细地评估。虽然已观察到，放松疗法可使室性期前收缩减少，但在一组心肌梗死后存活的女性患者进行的系列研究（MHEART）中显示，放松疗法伴有较高的死亡率。

在心脏病学中已发表的，应用其他心身锻炼的经验包括音乐和引导想象。虽然最终的效果尚未确定，但在冠心病监护病房（CCU）和心肌梗死人群中，已观察到音乐可减轻焦虑。想象锻炼通常是鼓励患者从他或她的生活或经历中想象一个美丽的、安静的地方，通过放松的腹式呼吸让情绪停留于此处。有的想象有音乐作为背景。已有报道，想象可使进行导管治疗的患者减轻疼痛，或减少镇静药的需要，以及缩短旁路移植手术后的住院时间。

意念想象（mindfulness）有一个范围极宽泛的训练方法。通过实践，培养个体达到身体的安定和情绪的平静，以及大量潜在的康复效应，包括减轻心绞痛和提高生活质量。这些锻炼，除了应用在心脏康复计划之外，对调整造成心脏疾病相关生活方式的策略，也可能发挥作用。虽然意念状态与心血管效益有关的确切机制尚不清楚，但已证明，它对许多自主神经和激素的过程有显著作用。

意念想象的许多形式，像许多情绪-身体（心身）训练一样，至少隐喻地从情绪-身体扩展到情绪-身体-精神诊断学和治疗学。精神态度、心理意向性、精神干预以及生活中的祈祷、疾病状态、康复，已成为许多研究的课题，从对微生物和细胞生长的作用，到人体临床试验，虽机制不明但提示有持续的效应。这个研究领域已超越了传统的科学和宗教的分离，缓慢发展到对人类潜在平衡系统的解释，及其对现代医学内容中的康复产生影响的，更系统的探索。甚至尽管心脏病患者面临个体死亡率的问题，但人类精神在治疗反应、对操作的耐受或本身结果方面的作用还知之甚少。至今有 4 项前瞻性随机临床试验，观察祈祷对 CCU 患者和急性冠脉综合征患者的作用，已发表在文献综述中。两个对进行外科旁路移植术和经皮介入治疗的患者的大型研究也已经完成，治疗效果难以肯定。和许多 CAM 文献一样，最有用的是收集这些资料帮助建立假说，使今后的研究有更明确的方向。

五、替代医学系统

替代医学系统广义地的诊断和治疗方法的应用，在概念上与建立在对抗疗法结构原理基础上的西方现代医学实践是不同的。大体上，替代医学系统有文化根源，且其中很多有古老历史。也许这些系统最著名的标记是它们的整体特征。很多情况下，对抗疗法偏执于身体的机械过程，生化或血清学指标的详细分析，以及着重于人身体系统个别的终末器官，构成了概念上等于总体低取样的误差。在中国传统医学（中医）中，心血管病

被简化为症状复杂的一个征象，包括四种相关的状态：阴虚或阴亢伴阳虚或阳亢，阴、阳两者都与许多情绪状态、情感意象以及与特定的身体器官有关。在古印度的吠陀医学（Ayurvedic Medicine）系统中，认为身体基本上是五种无机元素，土、水、火、空气和苍天构成的物体。身体自身被想象成粗糙的物质，或"幻境"，它在结构上由传自一个集合的或宇宙源，或灵魂的振动的能量所组成。这种粗糙的物质结构由振动的生命能量的影响来提炼。这在概念上可以用一种不同的比喻，与现代西方医学中基因组相比较。在这些范例中，健康和疾病存在于人类个体中，但它们在结构性上分享于全人类，甚至超越其上。已发展用于基因组的计算机需求统计模型，可能为替代医学系统中更新的医学范例提供一些有趣的途径。

虽然替代医学系统骤看似激进的方式背离严谨科学阐明西方医学的模式目前对心血管病一级和二级预防，采用健康导向，改善生活方式的策略代表了现代医学实践主流中，以整体为特征的运动。

六、结　论

心血管保健中的替代医学治疗，代表了一个未规范的、没有成熟科学文献，而在许多领域广泛应用的疗法。但在许多范例中，有古老的、深厚的文化根源。在现代医学中，替代医学疗法可能最好被认作是现在标准医学保健的附属，对它们的研究为推动更一体化的医学实践提供了机会。系统研究以揭示在特定的心脏病中替代医学疗法的作用机制，和更好地描述其实际安全性和功效，是合理的。很清楚，也是对一体化的医学实践的新范例给予影响所必需的，已被医师们广泛地接受。在研究中，熟悉和精通替代医学疗法的心脏病学家可以促使医患之间更好的对话交流，更好地意识到在心脏疾病治疗中自己的能力，为范围更广的选择最优化的心血管保健拓宽大门。

参考文献（略）

见本书所附光盘

[General Information]
书名=赫斯特心脏病学　（下）
作者=胡大一，孙静平主译
页数=2330
出版社=北京市：人民军医出版社
出版日期=2008.11
SS号=12099789
DX号=000007421344
简介=本书共16篇108章2000多幅图表，本卷为上卷，分为6篇，内容包括心血管医学基础，患者评价，心力衰竭，心律失常，卒中、猝死和心肺复苏，冠心病等内容。
url=http://book2.duxiu.com/bookDetail.jsp?dxNumber=000007421344&d=C2DBA4563D968426BC7902A1FF5AE0CD&fenlei=16080402&sw=%BA%D5%CB%B9%CC%D8%D0%C4%D4%E0%B2%A1%D1%A7

封面
书名
版权
前言
目录
上卷
第一篇　心血管医学基础
第１章　心脏病学简史
第２章　全球心血管疾病流行的负担
第３章　心脏的功能解剖
第４章　心血管生理学
第５章　心脏分子生物学
第６章　正常心脏、肥大心脏和衰竭心脏的分子、细胞生物学
第７章　血管壁生物学
第８章　心脏和心血管的分子学进展
第９章　心血管疾病的人类基因组研究与展望
第１０章　心律失常的遗传学基础
第１１章　心血管组织遗传学改变
第二篇　患者的评价
第１２章　病史、体检和心脏听诊
第１３章　静态心电图学
第１４章　胸部Ｘ线检查和心血管荧光镜检查
第１５章　超声心动图
第１６章　心电图运动负荷试验
第１７章　心导管、心脏造影、冠脉血流和压力测量
第１８章　冠状动脉血管内超声影像
第１９章　核医学和心血管病
第２０章　心脏计算机断层成像
第２１章　心脏磁共振成像
第２２章　血管系统的磁共振和计算机断层显像
第２３章　正电子发射计算机断层显像
第三篇　心力衰竭
第２４章　心力衰竭的病理生理学
第２５章　心力衰竭的诊断和治疗
第２６章　心力衰竭的外科治疗、心脏移植及心室辅助装置
第四篇　心律失常
第２７章　心律失常和传导障碍的机制
第２８章　心律失常的检测手段
第２９章　心房颤动、心房扑动和房性心动过速
第３０章　室上性心动过速：房室结折返和预激综合征
第３１章　室性心律失常
第３２章　缓慢性心律失常和起搏器
第３３章　长程持续性心电图记录
第３４章　心脏电生理评估技术
第３５章　抗心律失常药物
第３６章　心律失常的导管消融治疗
第３７章　心脏电复律的适应证和技术
第３８章　埋藏式心脏复律除颤器
第３９章　儿科心律失常
第五篇　卒中，猝死和心肺复苏
第４０章　晕厥的诊断和治疗
第４１章　心源性猝死
第４２章　心肺复苏和后续治疗
第六篇　冠心病

第４３章　　脂质代谢障碍、其他危险因子和冠心病预防
第４４章　　动脉粥样硬化血栓和易致血栓形成斑块
第４５章　　冠状动脉血栓形成：局部和全身因素
第４６章　　冠状动脉血流和心肌缺血
第４７章　　非动脉粥样硬化性冠心病
第４８章　　急性冠脉综合征的定义
第４９章　　心肌缺血、梗死、再灌注和猝死的病理学
第５０章　　心肌缺血与再灌注损伤的病理及生化基础
第５１章　　心绞痛与非ＳＴ段抬高心肌梗死：临床表现、诊断和治疗
第５２章　　ＳＴ段抬高型心肌梗死：临床表现，诊断评价和治疗
第５３章　　急性心肌梗死的心电图表现
下卷
第５４章　　血栓形成和抗栓疗法
第５５章　　经皮穿刺冠状动脉介入性治疗
第５６章　　急性心肌梗死的介入治疗
第５７章　　慢性缺血性心脏病的诊断和治疗
第５８章　　冠状动脉旁路移植手术
第５９章　　心脏术后患者的治疗
第６０章　　冠心病患者术后的康复
第七篇　　高血压
第６１章　　高血压：流行病学、病理生理、诊断和治疗
第八篇　　肺心病
第６２章　　肺动脉高压
第６３章　　肺栓塞
第６４章　　慢性肺心病
第九篇　　心脏瓣膜病
第６５章　　急性风湿热
第６６章　　主动脉瓣疾病
第６７章　　二尖瓣病变
第６８章　　二尖瓣脱垂综合征
第６９章　　三尖瓣膜，肺动脉、多瓣膜疾病
第７０章　　心脏瓣膜修补术的临床实践
第７１章　　心脏瓣膜病的抗血栓疗法
第十篇　　先天性心脏病
第７２章　　遗传异常引起的心血管疾病
第７３章　　先天性心脏病的病理学、病理生理学、诊断及治疗
第７４章　　成人先天性心脏病
第十一篇　　心肌病和特异性心肌病
第７５章　　心肌病的分类
第７６章　　扩张型心肌病
第７７章　　肥厚型心肌病
第７８章　　限制型、闭塞性和浸润性心肌病
第７９章　　心肌炎和特殊类型的心肌病——内分泌和酒精性心肌病
第十二篇　　心包疾患和心内膜炎
第８０章　　心包疾病
第８１章　　感染性心内膜炎
第十三篇　　麻醉、外科和心脏病
第８２章　　接受非心脏外科诊治的已知或可疑心血管疾病患者术前评价和治疗
第８３章　　麻醉与心血管疾病患者
第十四篇　　系统性疾病与心血管病
第８４章　　结缔组织病和心血管系统
第８５章　　心脏肿瘤
第８６章　　糖尿病和心血管疾患
第８７章　　代谢综合征、肥胖和饮食

第８８章　　艾滋病和心血管系统
第８９章　　非心脏病类药物、电流、毒药和放射线对心脏的影响
第９０章　　心血管药物有害的相互作用和并发症
第９１章　　情绪障碍和焦虑症对心血管系统的影响
第９２章　　妊娠与心脏病
第９３章　　外伤性心脏病
第９４章　　心脏病和肾脏疾病
第９５章　　运动和心血管系统
第９６章　　健康人的心血管老化及对有临床心血管疾病的老年患者的治疗策略
第９７章　　妇女和冠状动脉疾病
第十五篇　　大血管和外周血管疾病
第９８章　　主动脉疾病
第９９章　　心脏疾病中的脑血管和神经系统临床表现
第１００章　　颈动脉疾病的非外科疗法
第１０１章　　外周动静脉疾病的诊断和治疗
第１０２章　　颈动脉和外周血管疾病的外科治疗
第１０３章　　微创治疗周围血管疾病的新进展
第十六篇　　社会问题与心血管疾病
第１０４章　　心血管病学中的成本 - 效益分析
第１０５章　　心脏病患者与医疗保险
第１０６章　　心血管疾病的临床实践指南
第１０７章　　心脏病治疗的医学对策
第１０８章　　心血管病保健中的补充和替代医学治疗